



Facultad de Ciencias
Departamento de Química Orgánica

Nuevos avances en la cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica de iluros de azometino: síntesis de hexahidropirroloisoquinolinas y reacción con azirinas

Alba Molina Ceberio

Directores: Dr. Juan Carlos Carretero González
Catedrático (UAM)

Dr. Javier Adrio Sevilla
Profesor Titular (UAM)

Madrid, 2020

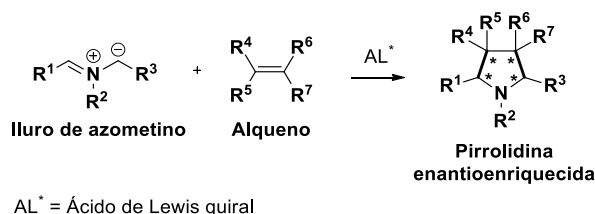
Nuevos avances en la cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica de iluros de azometino: síntesis de hexahidropirrolisoquinolinas y reacción con azirinas

RESUMEN:

La pirrolidina, también conocida como tetrahidropirrol, es un azaheterociclo de cinco miembros saturado que contiene cuatro átomos de carbono y un átomo de nitrógeno. El anillo de pirrolidina es un motivo estructural de extraordinaria importancia en síntesis orgánica ya que está presente en multitud de alcaloides de origen natural, además de ser la estructura central del aminoácido prolina y sus derivados. Concretamente, el anillo de pirrolidina se encuentra presente en más de 9000 productos naturales, muchos de los cuales poseen una importante actividad biológica.¹ Además, la pirrolidina tiene una especial relevancia en el área de la química médica ya que es una estructura privilegiada a la hora del desarrollo de fármacos basados en moléculas pequeñas. Entre los medicamentos aprobados por la FDA hay más de 37 fármacos que contienen la estructura de pirrolidina,² siendo el octavo ciclo más utilizado y el segundo entre los heterociclos nitrogenados de cinco miembros, justo por detrás del imidazol.³

Las pirrolidinas se han convertido, a su vez, en un motivo estructural clave para el desarrollo de nuevos catalizadores tanto en procesos organocatalíticos⁴ como mediados por metales de transición.^{5,6}

En los últimos años, la cicloadición 1,3-dipolar ha adquirido un papel destacado para la preparación de pirrolidinas. Al emplear iluros de azometino como dipolos,⁷ su versión catalítica asimétrica permite la síntesis de pirrolidinas con hasta cuatro centros estereogénicos en una sola operación sintética (Esquema 1).



Esquema 1

¹ X. C. Liu, D. Lai, Q. Z. Liu, L. Zhou, Q. Liu, Z. L. Liu, *Molecules*, **2016**, *21*, 1665.

² J. T. Njardarson, *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 10257.

³ R. D. Taylor, M. MacCoss A. D. G. Lawson, *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 5845.

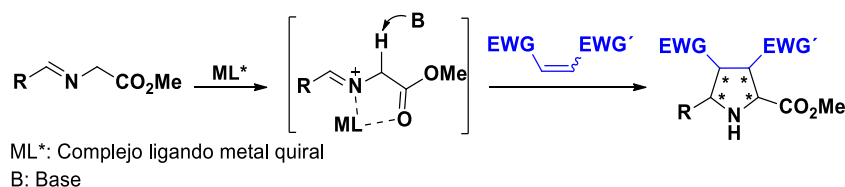
⁴ a) C. Wagner, A. F. Kotthaus, S. F. Kirsch, *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 4513. b) M.-Y. Han, J.-Y. Jia, W. Wang, *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 784.

⁵ A. Mendoza, K. Colas, S. Suárez-Pantiga, D. C. G. Götz, M. J. Johansson, *Synlett* **2016**, *27*, 1753.

⁶ T. Mukaiyama, M. Asami, *Chiral pyrrolidine diamines as efficient ligands in asymmetric synthesis*. In: *Organic Chemistry. Topics in Current Chemistry*, vol 127. Springer, Berlin, Heidelberg.

⁷ a) J. Adrio, J. C. Carretero, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 12434. b) M. S. Singh, S. Chowdhury, S. Koley, *Tetrahedron* **2016**, *72*, 1603. c) H. A. Döndas, M. d. G. Retamosa, J. M. Sansano, *Synthesis* **2017**, *49*, 2819. d) B. Bdiri, B. Zhao, Z. Zhou, *Tetrahedron: Asymmetry* **2017**, *28*, 876. e) J. Adrio, J. C. Carretero, *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 11979.

Uno de los requerimientos necesarios para el desarrollo de las versiones catalíticas asimétricas es que la coordinación del metal con el ligando quiral sea más fuerte que con el 1,3-dipolo y que su interacción con la pirrolidina final sea más débil, de modo que permita la regeneración del catalizador quiral. Otro aspecto importante es la estructura tridimensional del metalodipolo, que debe posibilitar de manera eficaz la diferenciación de las dos caras del 1,3-dipolo durante la aproximación del dipolarófilo (Esquema 2).



Esquema 2

Desde la publicación de los primeros precedentes⁸ se han descrito numerosos sistemas catalíticos cada vez más generales y eficaces basados en el empleo de complejos quirales, formados a partir de una combinación de sales metálicas (Zn,⁹ Ag,¹⁰ Cu,¹¹ Ni,¹² Ca,¹³ Fe¹⁴ y Au¹⁵) con una amplia variedad de ligandos tanto mono como bidentados. En la Figura 1 se muestran algunos de los ligandos más utilizados como inductores quirales en este tipo de reacciones, con coordinación P, P-P, P-N, P-S y N-N.

⁸ P. Allway, R. Grigg, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 5817.

⁹ a) O. Dogan, H. Koyuncu, P. Garner, A. Bulut, W. J. Youngs, M. Panzner, *Org. Lett.* **2006**, 8, 4687. b) Y. Yi, Y.-Z. Hua, H.-J. Lu, L.-T. Liu, M.-C. Wang, *Org. Lett.* **2020**, 22, 2527.

¹⁰ a) X. Bai, T. Song, Z. Xu, C. Xia, W. Huang, L. Xu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 5255. b) Hélène Pellissier, *Chem. Rev.* **2016**, 116, 14868. c) M. Kimura, Y. Matsuda, A. Koizumi, C. Tokumitsu, Y. Tokoro, S. Fukuzawa, *Tetrahedron* **2016**, 72, 2666. d) H. Liu, H. Tao, H. Cong, C. Wang, *J. Org. Chem.* **2016**, 81, 3752. e) H. Wang, Q. Deng, Z. Zhou, S. Hu, Z. Liu, L.-Y. Zhou, *Org. Lett.* **2016**, 18, 404. f) I. Chabour, L. M. Castelló, J. Mancebo-Aracil, M. Martín-Rodríguez, M. de Gracia Retamosa, C. Nájera, J. M. Sansano, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2017**, 28, 1423. g) Y.-P. Zhang, Y. You, J.-Q. Zhao, X.-J. Zhou, X.-M. Zhang, X.-Y. Xuac, W.-C. Yuan, *Org. Chem. Front.* **2019**, 6, 1879. h) M. Zhi, Z. Gan, R. Ma, H. Cui, E.-Q. Li, Z. Duan, F. Mathey, *Org. Lett.* **2019**, 21, 3210. i) S.-L. Wu, N. Li, G.-W. Yin, Z. Xu, F. Ye, L. Li, Y.-M. Cui, L.-W. Xu, *Chem. Commun.* **2019**, 55, 14363. j) Q. Hou, Y. You, X. Song, Y. Wang, K. Chen, H. Wang, *Catalysts*, **2020**, 10, 28.

¹¹ a) W. Yang, F. Tang, F. He, C. Li, X. Yu, W. Deng, *Org. Lett.* **2015**, 17, 4822. b) L. Tang, B. Zhao, L. Dai, M. Zhang, Z. Zhou, *Chem. Asian J.* **2016**, 11, 2470. c) A. L. Gerten, L. M. Stanley, *Org. Chem. Front.* **2016**, 3, 339. d) B. Xu, Z. Zhang, B. Liu, S. Xu, L. Zhou, J. Zhang, *Chem. Commun.* **2017**, 53, 8152. e) B. Bdiri, L. Dai, Z. Zhou, *Tetrahedron Lett.* **2017**, 58, 2475. f) F. Li, G. Cao, Y. Gao, D. Teng, *RSC Adv.* **2017**, 7, 10816. g) H. Deng, R. Jia, W.-L. Yang, X. Yu, W.-P. Deng, *Chem. Commun.* **2019**, 55, 7346. h) C. Shen, Y. Yang, L. Wei, W.-W. Dong, L. W. Chung, C.-J. Wang, *iScience*, **2019**, 11, 146. i) F. Cheng, S. J. Kalita, Z.-N. Zhao, X. Yang, Y. Zhao, U. Schneider, N. Shibata, Y.-Y. Huang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, 58, 16637.

¹² a) J. Shi, M. Zhao, Z. Lei, M. Shi, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 305. b) T. Arai, N. Yokoyama, A. Mishiro, H. Sato, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 7895.

¹³ a) S. Saito, T. Tsubogo, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 5364. b) T. Tsubogo, S. Saito, K. Seki, Y. Yamashita, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 13321.

¹⁴ H. Wu, B. Wang, H. Liu, L. Wang, *Tetrahedron* **2011**, 67, 1210.

¹⁵ a) M. Martín-Rodríguez, C. Nájera, J. M. Sansano, F. Wu, *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, 21, 1184. b) M. Martín-Rodríguez, C. Nájera, J. M. Sansano, A. de Cózar, F. P. Cossío, *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 14224. c) M. Martín-Rodríguez, L. M. Castelló, C. Nájera, J. M. Sansano, O. Larrañaga, A. de Cózar, F. P. Cossío, *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, 9, 2422.

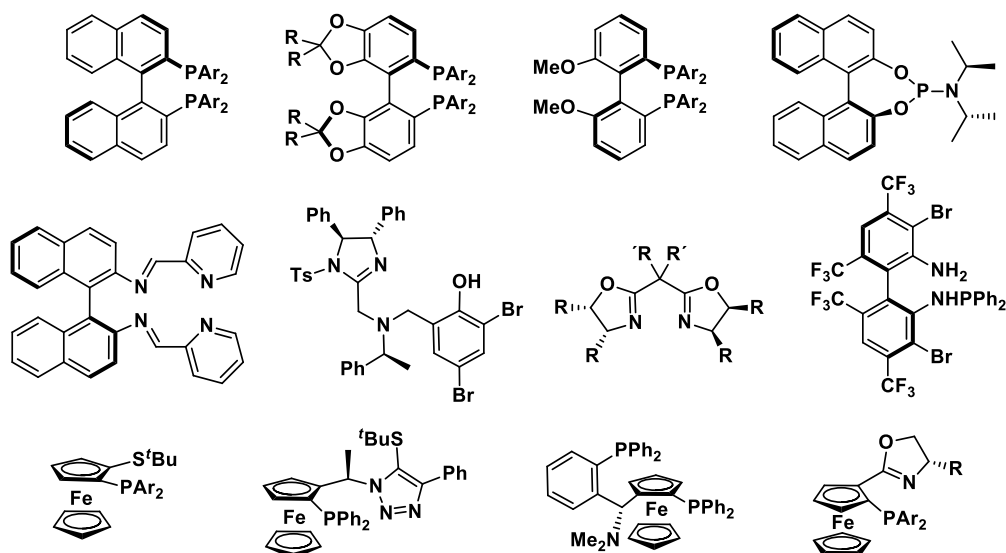


Figura 1

Estos sistemas catalíticos han permitido aumentar significativamente la generalidad estructural de la reacción. En lo que respecta al dipolarófilo, el tipo de sustratos compatibles con la reacción ha pasado de los tradicionales derivados de ácido carboxílico¹⁶ a una gran variedad de alquenos activados como enonas,¹⁷ nitroalquenos,^{46a,47c,18} sulfonas α,β -insaturadas,¹⁹ quinonas,²⁰ fulerenos²¹ o alquenilarenos.²²

De igual manera, se ha podido ampliar el uso de los precursores de iluros de azometino de los

¹⁶ a) K. Shimizu, K. Ogata, S. Fukuzawa, *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 5068. b) Y. Yamashita, T. Imaizumi, S. Kobayashi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 4893. c) Z. Xue, Y. Xiong, C. Wang, *Synlett* **2014**, 25, 2733. d) X. Bai, J. Zhang, C. Xia, J. Xu, L. Xu, *Tetrahedron* **2016**, 72, 2690.

¹⁷ a) R. Grigg, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, 6, 2475. b) J. Hernández-Toribio, R. G. Arrayás, B. Martín-Matute, J. C. Carretero, *Org. Lett.* **2009**, 11, 393. c) I. Oura, K. Shimizu, K. Ogata, S. Fukuzawa, *Org. Lett.* **2010**, 12, 1752. d) C. Zhang, S. Yu, X. Hu, D. Wang, Z. Zheng, *Org. Lett.* **2010**, 12, 5542. e) Z. Zhang, B. Xu, S. Xu, H. Wu, J. Zhang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 6324.

^{46a} X. Bai, T. Song, Z. Xu, C. Xia, W. Huang, L. Xu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 5255.

^{47c} A. L. Gerten, L. M. Stanley, *Org. Chem. Front.* **2016**, 3, 339.

¹⁸ L. Dai, D. Xu, X. Dong, Z. Zhou, *Tetrahedron: Asymmetry* **2015**, 26, 350.

¹⁹ a) T. Llamas, R. G. Arrayás, J. C. Carretero, *Org. Lett.* **2006**, 8, 1795. b) T. Llamas, R. G. Arrayás, J. C. Carretero, *Synthesis* **2007**, 950. c) A. López-Pérez, J. Adrio, J. C. Carretero, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 10084. d) S. Fukuzawa, H. Oki, *Org. Lett.* **2008**, 10, 1747. e) A. López-Pérez, J. Adrio, J. C. Carretero, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 340. f) G. Liang, M. Tong, C. Wang, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, 351, 3101. g) M. Martín-Rodríguez, C. Nájera, J. M. Sansano, P. R. R. Costa, E. C. d. Lima, A. G. Dias, *Synlett* **2010**, 962.

²⁰ a) M. Potowski, M. Schürmann, H. Preut, A. P. Antonchick, H. Waldmann, *Nat. Chem. Biol.* **2012**, 8, 428. b) Z. He, T. Liu, H. Tao, C. Wang, *Org. Lett.* **2012**, 14, 6230. c) K. Liu, H. Teng, L. Yao, H. Tao, C. Wang, *Org. Lett.* **2013**, 15, 2250.

²¹ a) E. E. Maroto, M. Izquierdo, S. Reboredo, J. Marco-Martínez, S. Filippone, N. Martín, *Acc. Chem. Res.* **2014**, 47, 2660. b) E. E. Maroto, S. Filippone, M. Suárez, R. Martínez-Álvarez, A. de Cózar, F. P. Cossío, N. Martín, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 705. c) M. Suárez, A. Ruiz, L. Almagro, J. Coro, E. E. Maroto, S. Filippone, D. Molero, R. Martínez-Álvarez, N. Martín, *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 4654.

²² A. Pascual-Escudero, A. de Cózar, F. P. Cossío, J. Adrio, J. C. Carretero, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 15334.

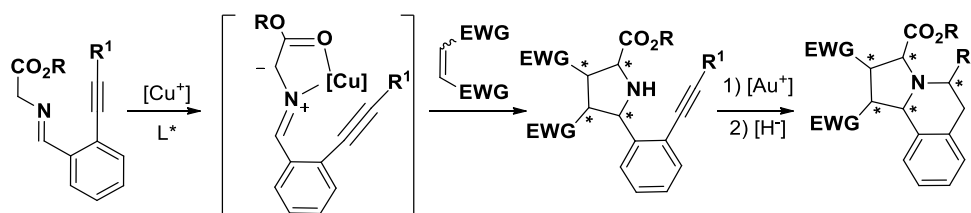
iminoésteres clásicos a nuevos sustratos, tales como azalactonas,²³ α -iminonitrilos,²⁴ α -iminofosfonatos,²⁵ α -iminopiridinas,²⁶ α -iminoamidas,²⁷ α -sililiminas²⁸ α -sililiminopiridinas²⁹ y α -trifluorometiliminas.³⁰ Paralelamente, en los últimos años se han descrito diversas versiones organocatalíticas de la cicloadición 1,3-dipolar enantioselectiva con iluros de azometino.³¹

Esta Tesis Doctoral tiene como objetivo general el desarrollo de nuevas variantes catalíticas asimétricas de la cicloadición 1,3-dipolar con iluros de azometino que permitan aumentar la variedad estructural de las pirroloisoquinolinas obtenidas y, por tanto, la aplicabilidad sintética del proceso.

Síntesis asimétrica de hexahidropirroloisoquinolinas mediante secuencia cicloadición 1,3-dipolar-hidroaminación

Nos propusimos como primer objetivo de esta Tesis Doctoral el desarrollo de un nuevo método de síntesis enantioselectiva de pirroloisoquinolinas basado en este tipo de reacción asimétrica.

Considerando que la excelente enantioselectividad obtenida en estas reacciones reside en la formación de un metalacido de cinco miembros producido por la coordinación del complejo metálico quiral con el iluro de azometino, nos planteamos una secuencia sintética en dos etapas catalizadas por metales de transición: una inicial cicloadición 1,3-dipolar enantioselectiva con un iluro de azometino portador de un resto alquínico (catalizada por cobre), seguida de la posterior reacción de hidroaminación catalizada por oro (Esquema 3).



Esquema 3

De esta manera, se ha desarrollado un procedimiento práctico y eficaz para la síntesis enantioselectiva de derivados de pirroloisoquinolina utilizando como etapa clave la cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica de iluros de azometino.

²³ a) A. D. Melhado, M. Luparia, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12638. b) A. D. Melhado, G. W. Amarante, Z. J. Wang, M. Luparia, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 3517. c) M. Martín-Rodríguez, C. Nájera, J. M. Sansano, *Synlett* **2012**, 2012, 62.

²⁴ R. Robles-Machín, I. Alonso, J. Adrio, J. Carretero, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 5286.

²⁵ Y. Yamashita, X. Guo, R. Takashita, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3262.

²⁶ S. Padilla, R. Tejero, J. Adrio, J. C. Carretero, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5608.

²⁷ M. González-Esguevillas, J. Adrio, J. C. Carretero, *Chem. Commun.* **2012**, 48, 2149.

²⁸ a) J. Hernández-Toribio, S. Padilla, J. Adrio, J. C. Carretero, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8854. b) N. Kesava-Reddy, C. Golz, C. Strohmann, K. Kumar, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 18373.

²⁹ A. Pascual-Escudero, M. González-Esguevillas, S. Padilla, J. Adrio, J. C. Carretero, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2228.

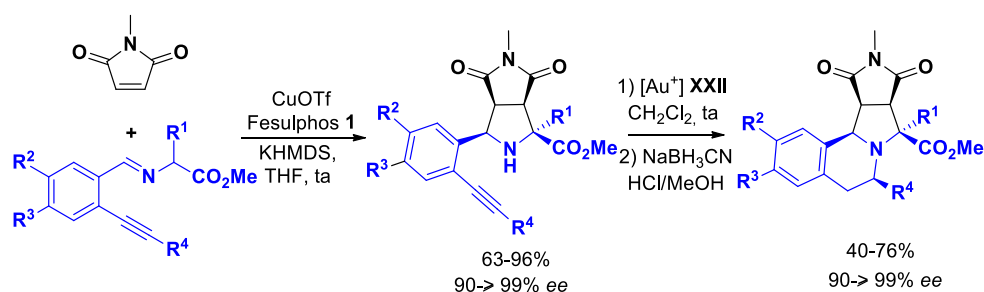
³⁰ A. Ponce, I. Alonso, J. Adrio, J. C. Carretero, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 4952.

³¹ a) M. Han, J. Jia, W. Wang, *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 784. b) K. Jiang, Y. Chen, *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 2049.

La reacción 1,3-dipolar entre los iluros de azometino convenientemente funcionalizados y *N*-metilmaleimida, catalizada por el complejo por $\text{Cu}^{\text{I}}/(R)\text{-Fesulphos}$, dio lugar a las pirrolidinas correspondientes con total diastereoselectividad, alto rendimiento (63-96%) y excelente enantioselectividad (90-99%). La cicloadición mostró una elevada generalidad estructural respecto dipolo, permitiendo llevar a cabo la reacción con amplia variedad de iminoésteres diferentemente sustituidos tanto en la posición α al éster como en el anillo aromático o en el alquino.

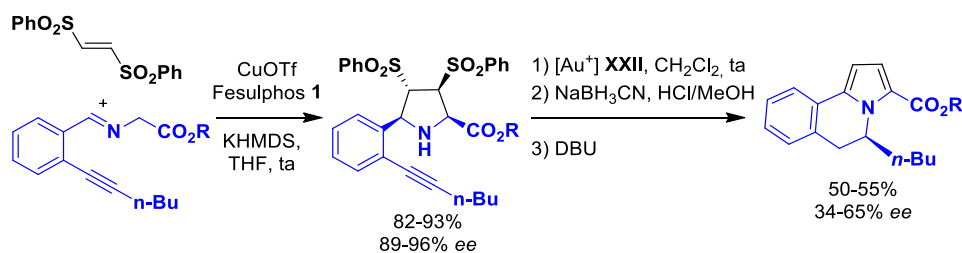
La secuencia de hidroaminación, catalizada por un complejo catiónico de oro, y posterior reducción proporcionó las pirroloisoquinolinas enantioenriquecidas deseadas con total diastereoselectividad y buen rendimiento (40-76%), no observándose pérdida de exceso enantiomérico (

Esquema 44).



Esquema 4

En la reacción con bissulfoniletileno se obtuvieron las *exo*-pirrolidinas con buen rendimiento (82-93%) y excelente exceso enantiomérico (89-96% *ee*). La posterior hidroaminación catalizada por Au^{I} , seguida de la reducción y eliminación básica de las sulfonas *in situ* permitió el acceso a 3,4-dihidroisoquinolinas enantioenriquecidas (Esquema 5).



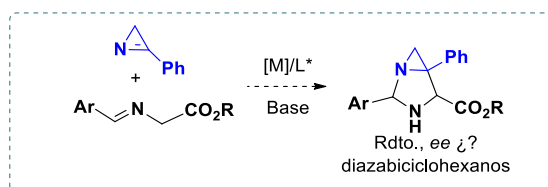
Esquema 5

Cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica entre iluros de azometino y azirinas

A pesar de los avances conseguidos en los últimos años la hetero-cicloadición 1,3-dipolar con iminas está todavía mucho menos desarrollada que la versión clásica con alquenos activados. La mayoría de los ejemplos descritos utilizan como dipolarófilos iminas activadas derivadas de aldehídos. Por otro lado, recientemente se ha demostrado que olefinas tensionadas como ciclopropenos o ciclobutenonas son excelentes dipolarófilos en la cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica con iluros de azometino, permitiendo la participación de sustratos poco

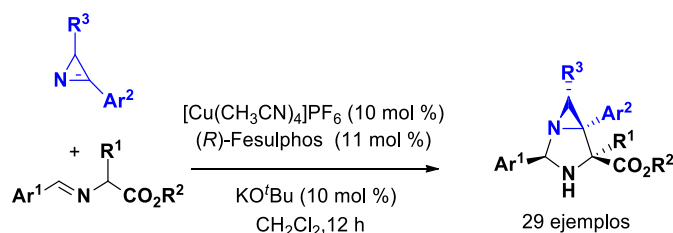
activados y/o muy impedidos. Sin embargo, hasta donde nosotros conocemos, la utilización de azirinas como dipolarófilos todavía no ha sido explorada.

En este contexto nos planteamos como segundo objetivo de esta Tesis Doctoral el desarrollo de un método de cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica entre iluros de azometino y azirinas (Esquema 6). Esta metodología constituiría una nueva aproximación sintética para la preparación de diazabicyclohexanos, motivo estructural de indudable interés, presente en numerosos productos con actividad biológica.



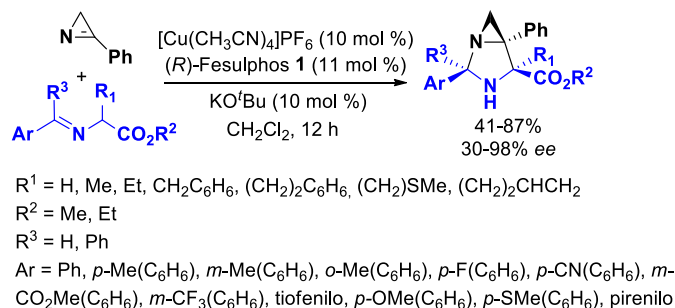
Esquema 6

De esta forma, se ha desarrollado un método catalítico asimétrico para la cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica entre iluros de azometino y azirinas. El uso del complejo $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$ /(*R*)-Fesulphos como sistema catalítico, KO^tBu como base, en CH_2Cl_2 como disolvente permitió la preparación de las correspondientes diazabicyclo[3.1.0]hexanos con buenos rendimientos y excelentes excesos enantioméricos (Esquema 7).



Esquema 7

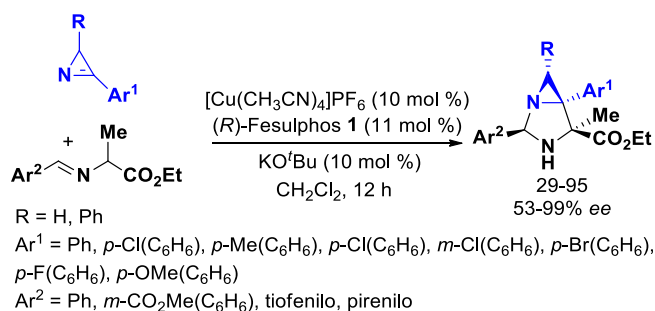
La reacción mostró un amplio alcance estructural con respecto a la sustitución en el iminoéster, tanto en el resto aromático como en la cadena lateral, siendo a su vez compatible con la utilización de cetiminoésteres. En todos los casos se obtuvieron rendimientos de moderados a buenos y altos excesos enantioméricos (Esquema 8).



Esquema 8

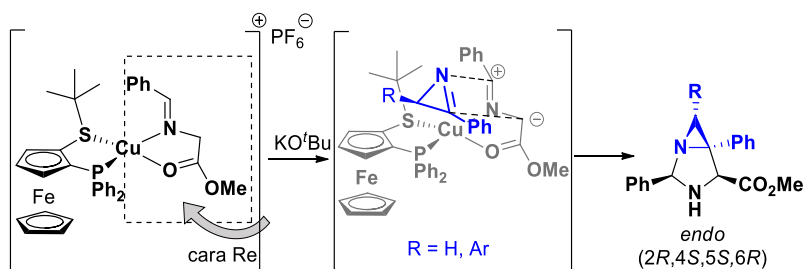
El uso de 2*H*-azirinas diferentemente sustituidas en el anillo aromático también transcurrió de forma eficaz y con excelente enantioselectividad. La reacción con azirinas 2,3-disustituidas

proporcionó un único diastereoisómero con buenas enantioselectividades. Estos resultados indican que ha tenido lugar una resolución cinética de la diarilazirina (Esquema9).



Esquema 9

Las configuraciones relativas y absolutas de los aductos obtenidos se establecieron por difracción de rayos X y dicroísmo circular. Estas son las esperadas de acuerdo al modelo estereoquímico del ligando (*R*)-Fesulphos previamente establecido por nuestro grupo investigador (Esquema 10).



Esquema 10

Esta Tesis Doctoral ha sido realizada en el Departamento de Química Orgánica de la Universidad Autónoma de Madrid, bajo la dirección del Prof. Juan Carlos Carretero González y del Prof. Javier Adrio Sevilla.

La financiación de este trabajo ha provenido del Ministerio de Economía, Industria y Competitividad (MINECO/FEDER, CTQ2015-66954-P) del Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades – Agencia Estatal de Investigación (PGC2018-098660-B-I00).

En esta Tesis Doctoral tengo mucho que agradecer, al fin y al cabo, más por el recorrido que por el manuscrito, es un trocito de mí. Me ha permitido conocer y disfrutar de innumerables personas que han hecho que sea una experiencia inolvidable.

En primer lugar debo agradecer a Juan Carlos por darme la oportunidad de hacer la tesis en el grupo y por todo lo que me ha enseñado.

A Javi, por su paciencia, por su comprensión, por enseñarme y ayudarme.

A Ana, me enseñaste todo lo que sabías y lo sigues haciendo. Has sido durante todo este proceso y sigues siendo uno de mis pilares fundamentales, mi más profundo agradecimiento.

A Mario, tu bondad no tiene límites, ha sido más que un placer compartir estos años contigo, no se me ocurre mejor compañero, ya eres parte de mí.

A Nuria, por toda su ayuda, abrazos y buenos ratos.

A Manu, Dani, Cris, Andrés, Shin, Alberto, Javi, Pablito, Inés, Pablo, Ramón y todos los compañeros que han pasado por el laboratorio, sin vosotros la experiencia no hubiera sido la misma.

A Mati, por hacerme los días más divertidos, y a toda esa gente que entra con una sonrisa haciendo el día más agradable.

A Nico y a Marta, para mi sois familia, de esas familias que te construyes con los años y de las que te sientes infinitamente orgulloso. Además, gracias a vosotros la familia creció, primero vino Miguel Ángel, te puso en mi camino el destino para que alguien me entendiera... más tarde la familia continuó aumentando con Elena y Álvaro, ambos compartís esa inocencia y bondad poco comunes, me habéis permitido compartir momentos y vivencias inolvidables.

A toda la gente de fuera de la Universidad que me permitió continuar cuerda, continuar formándome y construyéndome. Gracias por infinidad de fines de semana y vacaciones viviendo, compartiendo, amando y disfrutando, por haberme hecho sentir a gusto una y mil veces.

A mis padres, por su amor y apoyo incondicional.

Al Vrścbikāsana.

A Lima y a Pistacho.

Gracias.

*Por mucho que recorramos el mundo detrás de la belleza, nunca la encontraremos
si no la llevamos con nosotros.*

Louis Audobert

Abreviaturas empleadas

Para esta memoria se han utilizado las abreviaturas y acrónimos comunes en química orgánica y organometálica siguiendo las recomendaciones de *Guidelines for Authors J. Org. Chem.* 2007, 72, 13A.

Ac:	Acilo
AL*:	Ácido de Lewis quirál
Ar:	Grupo aromático
B ⁻	Base
BINAP:	2,3'-Bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo
Boc:	<i>tert</i> -Butiloxicarbonil
BOX:	Bisoxazolina
Cbz:	Carbobenciloxi
Chiraphos:	Bis(difenilfosfino)butano
DBU:	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DCC:	<i>N,N</i> -Diciclohexilcarbodiimida
DCE:	1,2-Dicloroetano
DIBAL-H:	Hidruro de diisobutilaluminio
Difluorophos:	5,5'-Bis(difenilfosfino)-2,2,2',2'-tetrafluoro-4,4'-bi-1,3-benzodioxol
DIPEA:	Diisopropiletilamina
DMA:	Dimetilacetamida
DMAP:	4-Dimetilaminopiridina
DMF:	Dimetilformamida
DMSO:	Dimetil sulfóxido
dppf:	1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno
dr:	Relación diastereoisomérica
ⁱ Pr-Du-Phos:	1,2-Bis(2,5-diisopropilfosfolano)benceno
E ⁺ :	Electrófilo
ECA:	Enzima convertidor de angiotensina
EDC:	1-Etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
ee:	Exceso enantiomérico
EHA:	Ácido etilhexanoico

Eq:	Equivalente(s)
EWG:	Grupo atractor de electrones
Fesulphos:	Sulfenilfosfinoferroceno
BTFM-Garphos:	2,2'-Bis[bis(3,5-trifluorometilfenil)fosfino]-4,4',6,6'-tetrametoxibifenil
HetAr:	Grupo heteroaromático
HMDS:	Hexametildisilazano
HPMA:	Hexametilfosforamida
HPLC:	Cromatografía líquida de alta presión
Josiphos:	2-(Difenilfosfino)ferroceniletildiciclohexilfosfina
L*:	Ligando quiral
LDA:	Diisopropilamiduro de litio
M:	Metal
[M]:	Complejo metálico
MeOBiPhep:	2,2'-Bis(difenilfosfino)-6,6'-dimetoxi-1,1'-bifenil
Monophos:	(3,5-Dioxa-4-fosfaciclohepta[2,1-a:3,4-a']dinaftalen-4-il)dimetilamina
nOe:	Efecto nuclear Overhauser
Phosferrox:	2-(Difenilfosfino)ferrocenil]-4-isopropiloxazolina
PHOX:	2-[2-(Di(2-tolil)fosfino)fenil]-4,5-dihidro-5,5-difenil-4-(1-metiletil)-oxazol
Pin:	Pinacolato
PMDETA:	Pentametildietilentriamina
Py:	Piridina
Rdto:	Rendimiento
RMN:	Resonancia magnética nuclear
SAMP:	(S)-1-Amino-2-metoximetilpirrolidina
Segphos:	4,4'-Bis-1,3-benzodioxol)-5,5'-diil-bis(difenilfosfina)
DTBM-Segphos:	5,5'-Bis[di(3,5-di- <i>tert</i> -butil-4-metoxifenil)fosfino]-4,4'-bi-1,3-benzodioxolo
ta:	Temperatura ambiente
Taniaphos:	1-[Dimetilamino[2-(difenilfosfino)fenil]metil]-2-(difenilfosfino)ferroceno
TBDMS:	<i>tert</i> -Butildimetilsililo
TBME:	<i>tert</i> -Butil metil éter
TBHP:	hidroperóxido de <i>tert</i> -butilo

^t Bu:	<i>terc</i> -Butil
TES:	trietilsilano
TFA:	Ácido trifluoroacético
THF:	Tetrahidrofurano
TMS:	Trimetilsililo
Tol:	Tolilo
Ts:	<i>p</i> -Toluensulfonilo
Walphos:	2-[2-(Difenilfosfino)fenil]ferroceniletildifenilfosfino

Índice

Capítulo 1: Introducción: Cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica de iluros de azometino	1
1.1 Importancia de las pirrolidinas	1
1.2 Reacción 1,3-dipolar catalítica asimétrica	9
1.2.1 Cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica de iluros de azometino catalizada por ácidos de Lewis quirales	13
1.2.2 Antecedentes de nuestro grupo investigador	19
1.2.2.1 Desarrollo de nuevos dipolarófilos	19
1.2.2.2 Desarrollo de nuevos dipolos	26
1.3 Objetivos generales de esta Tesis Doctoral	30
Capítulo 2: Síntesis asimétrica de hexahidropirrolisoquinolinas mediante secuencia cicloadición 1,3-dipolar-hidroaminación	33
2.1 Introducción	35
2.1.1 Importancia biológica del esqueleto pirroloisoquinolina	35
2.1.2 Antecedentes: Síntesis de derivados de pirroloisoquinolina	36
2.1.3 Antecedentes: reacciones de hidroaminación de alquenos y alquinos	47
2.2 Planteamiento y objetivos	50
2.3 Cicloadición 1,3-dipolar	51
2.3.1 Síntesis de los iminoésteres de partida	51
2.3.2 Cicloadición 1,3-dipolar. Optimización de las condiciones de reacción	52
2.3.3 Asignación configuracional de los aductos <i>endo</i> y <i>exo</i>	57
2.4 Estudio y optimización de la reacción de hidroaminación	61
2.5 Alcance estructural de la reacción 1,3-dipolar y posterior hidroaminación	63
2.6 Ampliación del alcance estructural: Reacción con otros dipolarófilos	66
2.7 Conclusiones	69
Capítulo 3: Cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica entre iluros de azometino y azirinas	71
3.1 Introducción	73
3.1.1 Importancia biológica del esqueleto de diazabicyclo[3.1.0]hexano	73
3.1.2 Antecedentes de la síntesis de diazabicyclo[3.1.0]hexanos	73
3.1.3 Reacción 1,3-dipolar catalítica asimétrica entre iluros de azometino e iminas	75
3.1.4 Reacción 1,3-dipolar entre iluros de azometino y dipolarófilos tensionados	81
3.2 Planteamiento y objetivos	85
3.3 Cicloadición 1,3-dipolar entre iluros de azometino y azirinas	86
3.3.1 Síntesis de los iminoésteres de partida	86

3.3.2	Síntesis de las azirinas	87
3.3.3	Reacción modelo. Optimización de las condiciones de reacción	89
3.3.4	Alcance estructural de la reacción entre iminoésteres y azirinas	91
3.3.5	Alcance estructural de la reacción con respecto a la azirina	95
3.4	Análisis configuracional	98
3.5	Interpretación mecanística	102
3.6	Conclusiones	104
Capítulo 4:	Parte experimental	107
4.1	Técnicas y materiales	109
4.1.1	Técnicas Generales	109
4.1.2	Disolventes, reactivos y condiciones de reacción	110
4.2	Síntesis asimétrica de hexahidropirrolisoquinolinas mediante secuencia cicloadición 1,3-dipolar-hidroaminación.	112
4.2.1	Síntesis de las iminas de partida	112
4.2.2	Procedimiento general para la cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica entre las iminas 2b-j y N-metilmaleimida (XX).	117
4.2.3	Procedimiento general para la reacción 1,3-catalítica asimétrica entre las iminas 1a y 1k y el trans-bissulfoniletileno (XXIII).	124
4.2.4	Procedimiento general para secuencia hidroaminación-reducción.	125
4.2.5	Procedimiento general para secuencia hidroaminación-reducción-desulfurización.	132
4.3	Reacción 1,3-dipolar catalítica asimétrica entre iluros de azometino y azirinas	134
4.3.1	Síntesis de las iminas de partida	134
4.3.2	Procedimiento general para la cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica entre las iluros de azometino y airinas	139
Anexo I		157
Apartado I:	Síntesis de ligandos quirales con estructura de pirrolidina	159
A-I.1	Utilización de ligandos nitrogenados en química organometálica	159
A-I.2	Síntesis de ligandos nitrogenados utilizando α -sililiminoésteres como precursores de dipolos	165
A-I.3	Aplicación del ligando 20a en epoxidaciones asimétricas	168
A-I.4	Síntesis de ligandos nitrogenados utilizando α -iminonitrilos como precursores de dipolos	175
Apartado II:	Reacción 1,3-dipolar catalítica asimétrica entre 2,3-difenilvinilsulfonas e iluros de azometino	185
A-II.1	Antecedentes de reacción 1,3-dipolar catalítica asimétrica entre dipolarófilos sulfonilados e iluros de azometino	185
A-II.2	Antecedentes del empleo de 2,3-difenilvinilsulfonas en reacciones 1,3-dipolares	187
A-II.3	Planteamiento y objetivos	188
A-II.4	Cicloadición 1,3-dipolar entre iluros de azometino y azirinas	189
A-II.4.1.	Síntesis de los productos de partida	189
A-II.4.2.	Optimización de las condiciones de reacción	190

Anexo II: Publicaciones _____ **195**

La memoria digital adjunta incluye los siguientes anexos:

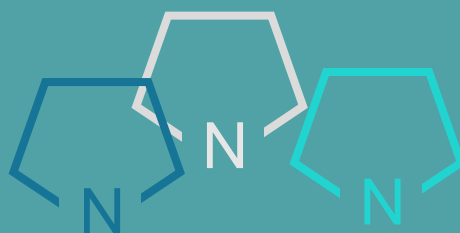
Anexo III: Difracción de Rayos X

Anexo IV: Cromatogramas HPLC

Anexo V: Espectros RMN

Capítulo 1:

Introducción: Cicloadición 1,3-dipolar
catalítica asimétrica de iluros de
azometino



1.1 Importancia de las pirrolidinas

La pirrolidina, también conocida como tetrahidropirrol, es un azaheterociclo de cinco miembros saturado que contiene cuatro átomos de carbono y un átomo de nitrógeno. El anillo de pirrolidina es un motivo estructural de extraordinaria importancia en síntesis orgánica ya que está presente en multitud de alcaloides de origen natural, además de ser la estructura central del aminoácido prolina y sus derivados. Concretamente, el anillo de pirrolidina se encuentra presente en más de 9000 productos naturales, muchos de los cuales poseen una importante actividad biológica. En la Figura 1. 1 se encuentra representada una selección de algunos de los más relevantes.¹

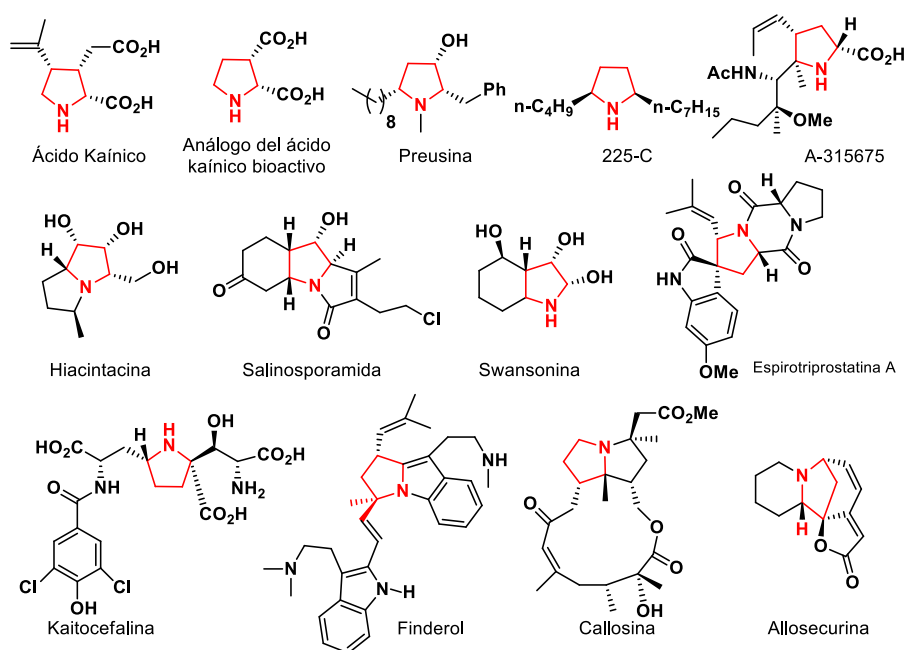


Figura 1. 1

Además, la pirrolidina tiene una especial relevancia en el área de la química médica ya que es una estructura privilegiada a la hora del desarrollo de fármacos basados en moléculas pequeñas. Entre los medicamentos aprobados por la FDA hay más de 37 fármacos que contienen la estructura de pirrolidina,² siendo el octavo ciclo más utilizado y el segundo entre los heterociclos nitrogenados de cinco miembros, justo

¹ X. C. Liu, D. Lai, Q. Z. Liu, L. Zhou, Q. Liu, Z. L. Liu, *Molecules*, **2016**, *21*, 1665.

² J. T. Njardarson, *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 10257.

por detrás del imidazol.³ En la Figura 1. 2 se presenta una selección de estos fármacos. Como se puede observar varios de ellos derivan del núcleo de prolina, por ejemplo la Idasanutlina⁴ que se está evaluando actualmente en estudios clínicos, debido a sus funciones supresoras de tumores al contribuir a mantener la integridad genómica de las células normales. La Clindamicina,⁵ con un grupo tioazúcar, es un medicamento comercial perteneciente a un grupo de antibióticos llamado lincosamidas. La Remoxipida⁶ es un antipsicótico que se utilizó en Europa para el tratamiento de la esquizofrenia y la manía aguda, pero se retiró debido a problemas de toxicidad. El Ramipril⁷ pertenece a un grupo de medicamentos llamados inhibidores de la ECA (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina) y es utilizado para tratar la presión arterial alta.

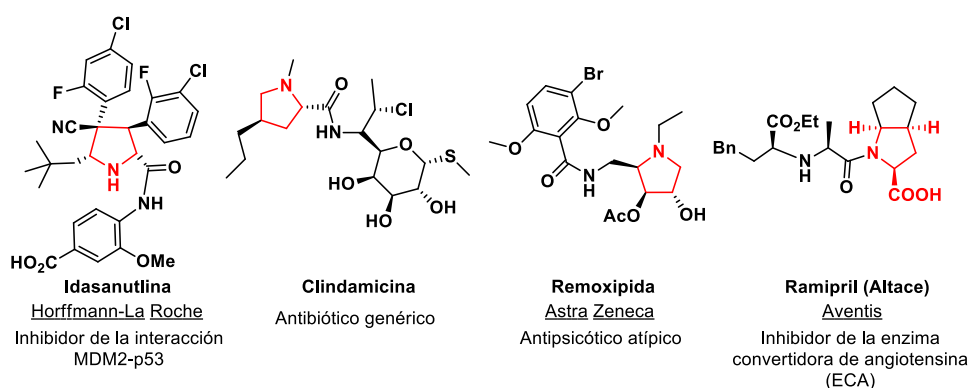


Figura 1. 2

Las pirrolidinas se han convertido, a su vez, en un motivo estructural clave para el desarrollo de nuevos catalizadores tanto en procesos organocatalíticos⁸ como

³ R. D. Taylor, M. MacCoss A. D. G. Lawson, *J. Med. Chem.* **2014**, 57, 5845.

⁴ A. Lakoma, E. Barbieri, S. Agarwal, J. Jackson, Z. Chen, Y. Kim, M. McVay, J. M. Shohet, E. S. Kim, *Cell Death Discov.* **2015**, 1, 15026.

⁵ W. Chen, Y. Ding, C. T. Johnston, B. J. Teppen, S. A. Boyd, H. Li, *Environ. Sci. Technol.* **2010**, 44, 4486.

⁶ M. Grind, M. I. Nilsson, L. Nilsson, G. Oxenstierna, G. Sedvall, A. Wahlén, *Psychopharmacology*, **1989**, 98, 304.

⁷ L. Pilote, M. Abrahamowicz, M. Eisenberg, K. Humphries, H. Behlouli, J. V. Tu, *CMAJ.* **2008**, 178, 1303.

⁸ a) C. Wagner, A. F. Kotthaus, S. F. Kirsch, *Chem. Commun.* **2017**, 53, 4513. b) M.-Y. Han, J.-Y. Jia, W. Wang, *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55, 784.

mediados por metales de transición (Figura 1. 3).^{9,10}

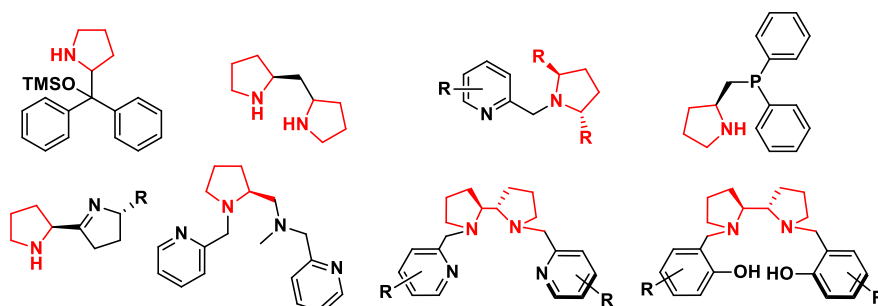


Figura 1. 3

A continuación, pasaremos a exponer algún ejemplo ilustrativo de la utilización de catalizadores con estructura de pirrolidina en ambos tipos de procesos. Dentro de los organocatalizadores con estructura de pirrolidina,¹¹ uno de los más utilizados es el difenil prolinol desarrollado independientemente por los grupos de Hayashi y Jørgensen. Este catalizador ha sido utilizado con éxito en diversas reacciones asimétricas utilizando aldehídos mediante activación vía enamina y/o iminio y es generalmente más activo y soluble en disolventes orgánicos que la prolina.

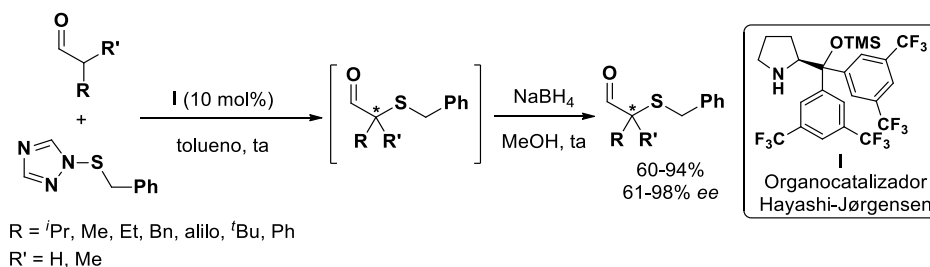
En 2005 Jørgensen demostró que los difenilprolinoles sililados son organocatalizadores altamente efectivos para la α -sulfenilación enantioselectiva de aldehídos.¹² Este procedimiento constituyó la primera síntesis catalítica asimétrica de aldehídos α -sulfenilados. Los productos ópticamente activos se obtuvieron con altos rendimientos y excelentes enantioselectividades (Esquema 1. 1).

⁹ A. Mendoza, K. Colas, S. Suárez-Pantiga, D. C. G. Götz, M. J. Johansson, *Synlett* **2016**, 27, 1753.

¹⁰ T. Mukaiyama, M. Asami, *Chiral pyrrolidine diamines as efficient ligands in asymmetric synthesis*. In: *Organic Chemistry. Topics in Current Chemistry*, vol 127. Springer, Berlin, Heidelberg.

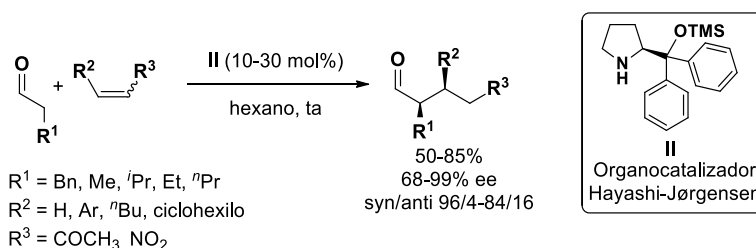
¹¹ A. Vega-Peñaloza, S. Paria, M. Bonchio, L. Dell'Amico, X. Companyo, *ACS Catal.* **2019**, 9, 6058.

¹² M. Marigo, T. C. Wabnitz, D. Fielenbach, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 794.



Esquema 1. 1

De manera prácticamente simultánea el grupo de Hayashi describió la reacción de adición de Michael asimétrica de aldehídos a nitroalquenos.¹³ La reacción transcurrió con buenos rendimientos y enantioselectividades cuando se utilizaron organocatalizadores del tipo difenilprolinol silil éter. El proceso mostró una gran tolerancia estructural tanto en el nitroalqueno como en el aldehído, siendo clave la sililación del prolinol para la obtención de buenos resultados (Esquema 1. 2).

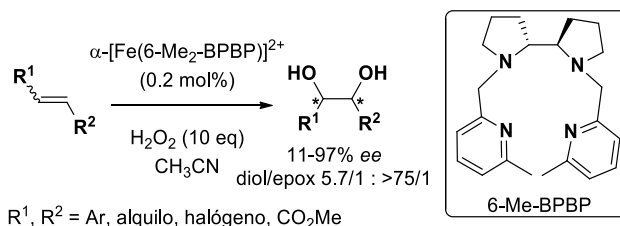


Esquema 1. 2

La dihidroxilación *cis* de olefinas ha sido frecuentemente utilizada como etapa clave en la síntesis de productos naturales y biológicamente activos. Como alternativa a la dihidroxilación asimétrica de Sharpless, el grupo de Que, Jr. desarrolló en 2008 la *cis*-dihidroxilación de olefinas catalizada por un complejo de hierro (II) y un ligando quiral basado en la estructura de bispirrolidina. Este método evita la desventaja asociada al procedimiento Sharpless debida a la toxicidad de la sal metálica de osmio. Los productos hidroxilados se obtuvieron hasta con un 97% *ee* empleando una carga catalítica muy baja (Esquema 1. 3).¹⁴

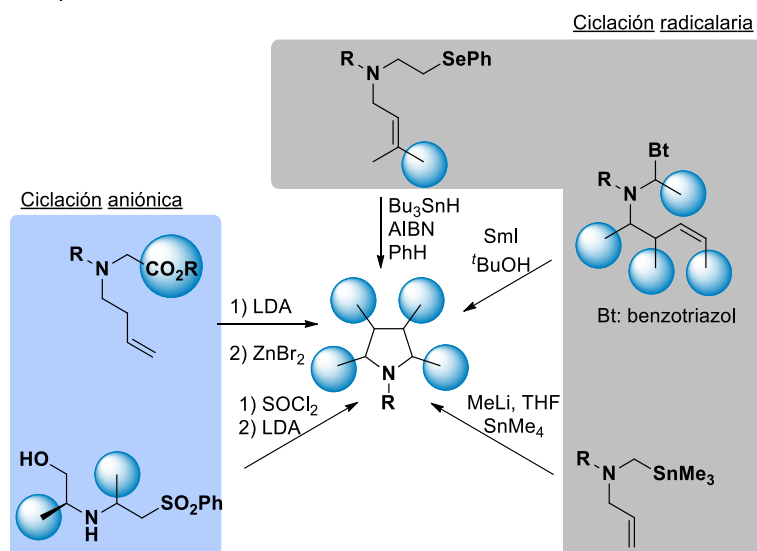
¹³ Y. Hayashi, H. Gotoh, T. Hayashi, M. Shoji, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4212.

¹⁴ K. Suzuki, P. D. Oldenburg, L. Que, Jr, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1887.



Esquema 1. 3

El interés inherente del anillo de pirrolidina ha estimulado el desarrollo de multitud de métodos para su síntesis.¹⁵ Entre las estrategias que implican una ciclación intramolecular para construir el anillo de pirrolidina, solo unos pocos métodos se basan en reacciones de formación de enlaces carbono-carbono, entre las que se encuentran las ciclaciones intramoleculares tanto radicalicas¹⁶ como aniónicas¹⁷ (Esquema 1. 4).



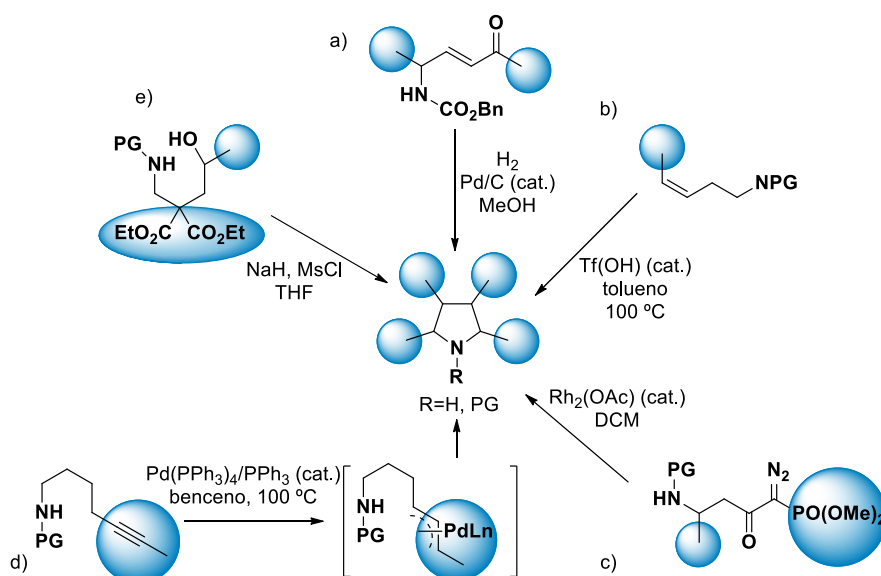
Esquema 1. 4

¹⁵ a) M. Pichon, B. Figadère, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1996**, 7, 927. b) A. R. Katritzky, X.-J. Cui, B. Yang, P. J. Steel, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 1979. c) R. Ballini, G. Bosica, D. Fiorini, A. Palmieri, M. Petrini, *Chem. Rev.* **2005**, 105, 933. d) C. V. Galliford, M. A. Beenen, S. T. Nguyen, K. A. Scheidt, *Org. Lett.* **2003**, 5, 3487. e) M. Besev, L. Engman, *Org. Lett.* **2002**, 4, 3023. f) W. H. Pearson, *Pure Appl. Chem.* **2002**, 74, 1339.

¹⁶ a) R. Pedrosa, C. Andrés, J. P. Duque-Soladana, P. Mendiguchia, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 3727. b) F. Bustos, J. M. Gorgojo, R. Suero, J. M. Aurrecochea, *Tetrahedron*, **2002**, 58, 6837. c) I. Coldham, R. Hufton, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 2157.

¹⁷ a) J. Quancard, A. Labonne, Y. Jacquot, G. Chassaing, S. Lavielle, P. Karoyan, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 7940. b) T. G. Back, M. Parvez, H. Zhai, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 9389.

Las reacciones de formación de enlaces carbono-nitrógeno son las más comunes, incluyendo: a) reacciones de condensación e hidrogenación de cetoaminas;¹⁸ b) activaciones electrofílicas del doble enlace C=C;¹⁹ c) inserción NH de un carbeno de Rh;²⁰ d) hidroaminación catalizada por metales de transición;²¹ e) reacciones de sustitución nucleófila intramolecular²² (Esquema 1. 5).



Esquema 1. 5

Algunas de estas estrategias se han utilizado para la síntesis asimétrica de pirrolidinas a partir de precursores enantioenriquecidos. En 2012 Ishikawa y colaboradores describieron una metodología para la síntesis enantioselectiva de pirrolidinas polihidroxiladas a partir de azirinas enantioenriquecidas.²³ La activación del doble enlace con I₂ y posterior ciclación da lugar mayoritariamente a las

¹⁸ J. Gebauer, P. Dewi, S. Blechert, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 43.

¹⁹ a) J. H. Kim, M. J. C. Long, J. Y. Kim, K. H. Park, *Org. Lett.* **2004**, 6, 2273. b) B. Schlummer, J. F. Hartwig, *Org. Lett.* **2002**, 4, 1471. c) K. Miura, T. Hondo, T. Nakagawa, T. Takahashi, Hosomi, A. *Org. Lett.* **2000**, 2, 385. d) H. A. Dondas, N. de Kimpe, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 4179.

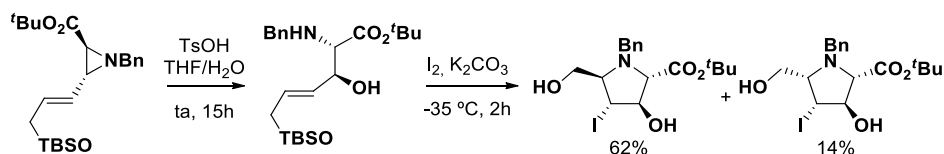
²⁰ F. A. Davies, Y. Wu, H. Xu, J. Zhang, *Org. Lett.* **2004**, 6, 4523.

²¹ a) G. B. Bajracharya, Z. Huo, Y. Yamamoto, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 4883. b) J. A. Bexrud, J. D. Beard, D. C. Leitch, L. L. Schafer, *Org. Lett.* **2005**, 7, 1959. c) J. Y. Kim, T. Livinghouse, *Org. Lett.* **2005**, 1737.

²² a) D. Craig, P. S. Jones, G. J. Rowlands, *Synlett*, **1997**, 1423. b) I. S. Young, J. L. Williams, M. A. Kerr, *Org. Lett.* **2005**, 7, 953.

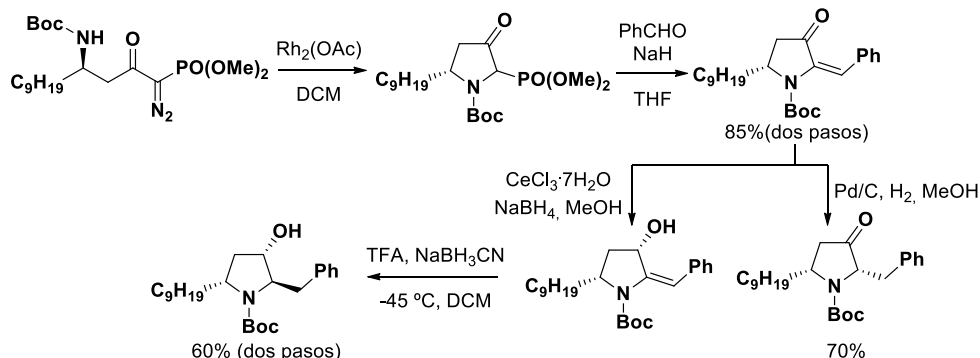
²³ Y. Kondo, N. Suzuki, M. Takahashi, T. Kumamoto, H. Masu, T. Ishikawa, *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 7988.

pirrolidinas de configuración 2,5-*trans* (Esquema 1. 6).



Esquema 1. 6

El grupo de Davis utilizó la inserción de un carbeno de rodio en un enlace NH como etapa clave para la síntesis asimétrica de 2-fosfonato pirrolidinas. La posterior reacción de Horner Wadsworth Emmons con benzaldehído condujo a las correspondientes olefinas, cuya hidrogenación proporcionó las pirrolidinas 2,5-*cis*. Las pirrolidinas de configuración 2,5-*trans* se obtuvieron tras reducción 1,2 de la cetona α,β -insaturada y posterior tratamiento de la enamina resultante con NaBH_3CN ; ambas pirrolidinas se obtuvieron con buenos rendimientos (60-70%) no observándose erosión del exceso enantiomérico (Esquema 1. 7).²⁴

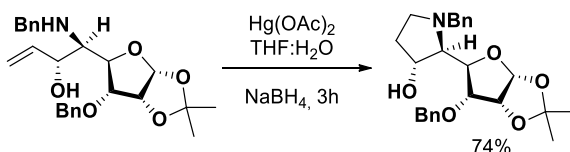


Esquema 1. 7

Otra de las metodologías utilizadas para la síntesis asimétrica de pirrolidinas a partir de sustratos enantioenriquecidos ha sido la hidroaminación de dobles enlaces catalizada por metales de transición. El grupo de Dhavale realizó la hidroaminación reductora intramolecular de azúcares derivados de α -hidroxi- γ -alquenilaminas catalizada por $\text{Hg}(\text{OAc})_2$. La ciclación 5-*endo* da lugar a pirrolidinas enantioenriquecidas unidas a un resto azúcar con altos rendimientos y conservando el exceso enantiomérico (Esquema 1. 8).²⁵

²⁴ F. A. Davis, J. Zhang, H. Qiu, Y. Wu, *Org. Lett.* **2008**, 10, 1433.

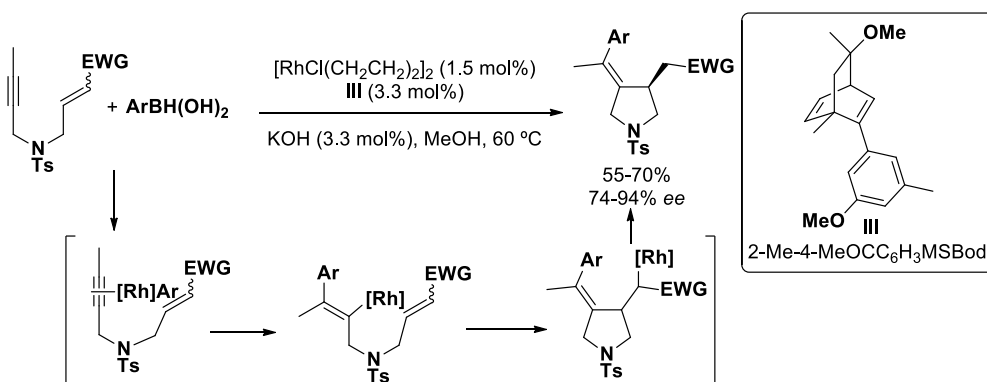
²⁵ N. S. Karanjule, S. D. Markad, V. S. Shinde, D. D. Dhavale, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 4669.



Esquema 1. 8

Sin embargo, las metodologías catalíticas existentes para la preparación de pirrolidinas enantioenriquecidas a partir de sustratos aquirales, donde la asimetría se induce en el paso de formación de la pirrolidina, son más escasas.

En 2019, el grupo de Darses describió un proceso enantioconvergente de ciclación/arilación en cascada catalizado por rodio.²⁶ La reacción dio lugar a las correspondientes pirrolidinas con altos rendimientos y excelentes excesos enantioméricos independientemente de la configuración *E* o *Z* de los 1,6-eninos precursores (Esquema 1. 9).

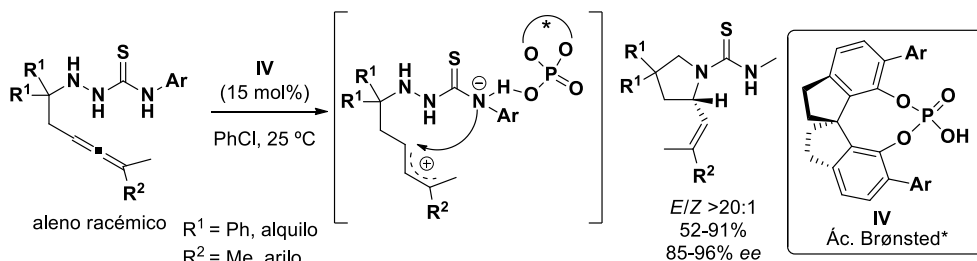


Esquema 1. 9

Ese mismo año el grupo de Liu desarrolló una resolución cinética dinámica de alenos racémicos mediante una reacción de hidroaminación catalizada por un ácido de Brønsted quiral. La reacción transcurre vía un intermediario catiónico alílico altamente reactivo generado a partir de los alenos, mediante una transferencia intramolecular de protones que involucra un enlace de hidrógeno entre el NH del grupo tiourea y el ácido fosfórico (Esquema 1. 10).²⁷

²⁶ A. Selmani, S. Darses, *Org. Chem. Front.* **2019**, 6, 3978.

²⁷ J.-S. Lin, T.-T. Li, G.-Y. Jiao, Q.-S. Gu, J.-T. Cheng, L. Lv, X.-Y. Liu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, 58, 7092.



Esquema 1. 10

En este contexto, la cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica de iluros de azometino ha emergido como una de las alternativas más atractivas, ya que permite la obtención en un solo paso de reacción de pirrolidinas diferentemente sustituidas con excelente rendimiento y potencialmente alto control regio y estereoquímico.

1.2 Reacción 1,3-dipolar catalítica asimétrica

La quiralidad es una característica universal intrínseca de los compuestos orgánicos. La vida en sí misma depende de las restricciones que la quiralidad impone en el reconocimiento molecular, ya que las enzimas identifican una pareja de enantiómeros como dos sustancias distintas e interaccionan con ellas de forma diferente. Debido a la continua y creciente demanda social e industrial que presentan los productos enantioméricamente puros, la síntesis de compuestos quirales constituye un área de investigación prioritaria dentro de la síntesis orgánica.

La catálisis asimétrica,²⁸ se define como método por el cual un sustrato proquiral se transforma en un producto quiral en presencia de una cantidad subestequiométrica de un catalizador quiral. En comparación con procesos tradicionales basados en el

²⁸ Monografías sobre catálisis asimétrica: a) E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto, *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, Springer, **1999**. b) I. Ojima, *Catalytic Asymmetric Synthesis*, 2nd Ed, VCH: New York, **2000**. c) J. -A. Ma, D. Cahard, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 4566. d) E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto, *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, Springer, **2004**. e) K. Mikami, M. Lautens, *New Frontiers in Asymmetric Catalysis*, Wiley-VCH: Weinheim, **2007**. f) P. J. Walsh, M. C. Kozlowski, *Fundamentals of Asymmetric Catalysis*, University Science Books, **2009**. g) I. D. Gridnev, P. A. Dub, *Enantioselection in Asymmetric Catalysis*, CRC Press; Taylor and Francis Group, **2016**. Para revisiones bibliográficas véase: h) C. Aubert, O. Buisine, M. Malacria, *Chem. Rev.* **2002**, 102, 813. i) G. C. Lloyd-Jones, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, 1, 21. j) M. Willis, *Science* **2006**, 311, 619. k) T. Satyanarayana, S. Abraham, H. B. S. Kagan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 456. l) A. Pradal, P. Y. Toullec, V. Michelet, *Synthesis* **2011**, 10, 1501. m) B. D. Ward, L. H. Gade, *Chem. Commun.* **2012**, 48, 10587. n) H. -S. Yeom, S. Shin, *Acc. Chem. Res.* **2014**, 47, 966. ñ) E. Meggers, *Chem. Commun.* **2015**, 51, 3290. o) A. J. Neel, M. J. Hilton, M. S. Sigman, F. D. Toste, *Nature*, **2017**, 543, 637. p) L. Wei, X. Chang, C.-J. Wang, *Acc. Chem. Res.* **2020**, 53, 1084.

empleo de cantidades estequiométricas de auxiliares quirales, la catálisis asimétrica supone un importante aumento de la efectividad química, tanto si consideramos la reducción del número de etapas como el principio de economía atómica. El hecho de que una molécula de catalizador quiral pueda inducir quiralidad en la síntesis de miles de moléculas de producto, unido a la disminución de la cantidad de residuos químicos generados, se traduce en una notable mejora de los costes energéticos y medioambientales, haciendo de esta estrategia una de las más atractivas para la industria.²⁹

En este ámbito, las reacciones de cicloadición que conducen a la formación de varios enlaces y estereocentros en una sola operación sintética, presentan gran eficiencia sintética y economía atómica, constituyendo una de las aproximaciones potencialmente más útiles para la preparación de compuestos enantioenriquecidos.

En particular, la reacción de cicloadición 1,3-dipolar desempeña un papel crucial para la construcción de heterociclos de 5 miembros funcionalizados.³⁰ La versión asimétrica tiene gran interés sintético ya que permite generar en una única operación sintética dos nuevos enlaces y hasta cuatro centros estereogénicos de forma estereocontrolada.

El desarrollo de versiones catalíticas asimétricas de este tipo de reacciones se ha llevado a cabo empleando diferentes estrategias gracias al uso de:

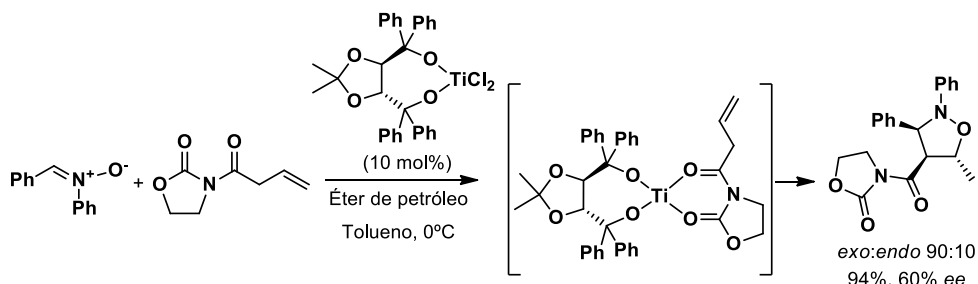
- Un ácido de Lewis quiral coordinado al dipolo o al dipolarófilo (o a ambos).
- Un organocatalizador quiral capaz de activar el dipolo o el dipolarófilo.

Uno de los primeros ejemplos de reacción 1,3-dipolar catalítica asimétrica empleando ácidos de Lewis coordinados al dipolarófilo fue descrito en 1994 por el grupo de Jørgensen. En este ejemplo se describió la reacción entre nitronas y compuestos carbonílicos α,β -insaturados empleando un complejo de titanio como catalizador.³¹ La estrategia de activación del dipolarófilo mediante el uso de este ácido de Lewis permitió la síntesis de *exo*-isoxazolidinas con buenas enantioselectividades (Esquema 1. 11).

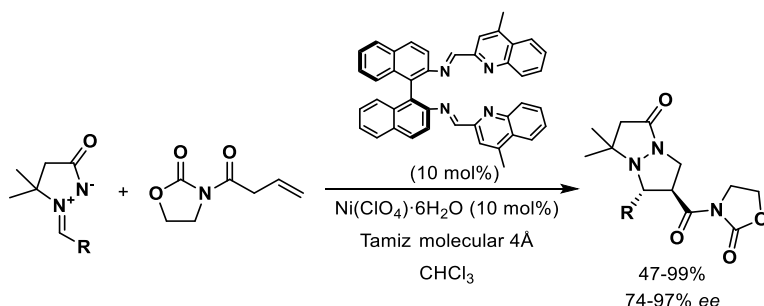
²⁹ a) J. Tan, N. Yasuda, *Org. Process Res. Dev.* 2015, 19, 1731. b) I. Atodiresei, C. Vila, M. Rueping, *ACS Catal.* 2015, 5, 1972.

³⁰ A. Padwa, W. H. Pearson, *Synthetic Applications of 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry Towards Heterocycles and Natural Products*, Wiley: New York, 2003.

³¹ K. V. Gothelf, K. A. Joergensen, *J. Org. Chem.* 1994, 59, 5687.


Esquema 1. 11

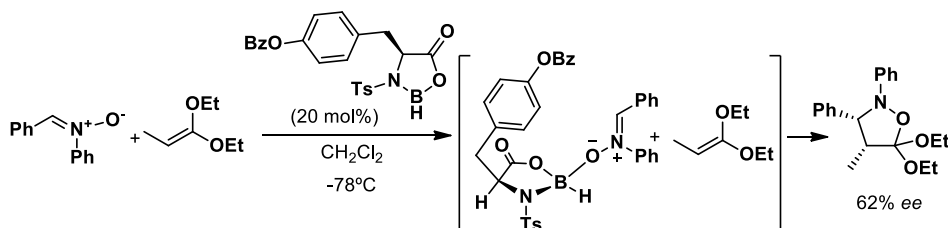
Este método de activación del dipolarófilo se ha extendido a la reacción con otros dipolos. Un ejemplo del uso de iminas de azometino para la formación de pirazolidinas fue descrito por Suga y colaboradores en 2007.³² La reacción con alquenos activados en presencia de un complejo de níquel proporcionó los aductos deseados con buenos rendimientos y enantioselectividades (74-97% ee) (Esquema 1. 12).


Esquema 1. 12

Otra de las estrategias para llevar a cabo reacciones 1,3-dipolares catalíticas asimétricas es el empleo de ácidos de Lewis para activar el dipolo. Por ejemplo, Scheeren y colaboradores describieron en 1994 la primera reacción 1,3-dipolar catalítica asimétrica de demanda inversa, consiguiendo llevar a cabo la reacción entre una nitrona y 1,1-dietoxipropeno catalizada por una oxazaborolidina.³³ La isoxazolidina formada se obtuvo con un 62% ee (Esquema 1. 13).

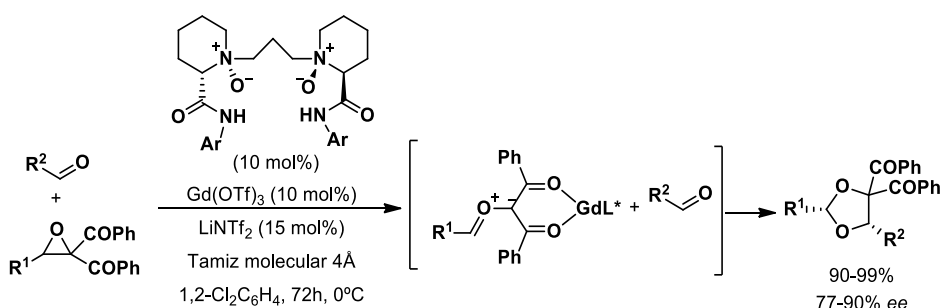
³² H. Suga, A. Funyu, A. Kakehi, *Org. Lett.* **2007**, 9, 97.

³³ J. G. Seerden, Schotte op Reimer, A W A, H. W. Scheeren, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 4419.



Esquema 1. 13

En 2014, Feng y colaboradores describieron el uso de iluros de carbonilo generados *in situ* a partir de epóxidos en cicloadiciones con aldehídos. La utilización de un complejo quiral de gadolinio como catalizador, que activa el iluro de carbonilo e induce quiralidad a la reacción, condujo a los cicloaductos esperados con altos valores de enantioselectividad (77-90% *ee*, Esquema 1. 14).³⁴



Esquema 1. 14

La cicloadición 1,3-dipolar asimétrica catalizada por complejos metálicos quirales se ha convertido en los últimos años en un importante campo de investigación. Además de nitronas,³⁵ iminas de azometino³⁶ e iluros de carbonilo,³⁷ otros dipolos como

³⁴ W. Chen, L. Lin, Y. Cai, Y. Xia, W. Cao, X. Liu, X. Feng, *Chem. Commun.* **2014**, 50, 2161.

³⁵ a) D. Carmona, F. Viguri, A. Asenjo, P. Lamata, F. J. Lahoz, P. García-Orduña, *Tetrahedron: Asymmetry* **2016**, 27, 454. b) L. Wei, L. Yao, Z. Wang, H. Li, H. Tao, C. Wang, *Adv. Synth. Catal.* **2016**, 358, 3748. c) X. Yang, F. Cheng, Y. Kou, S. Pang, Y. Shen, Y. Huang, N. Shibata, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 56, 1510.

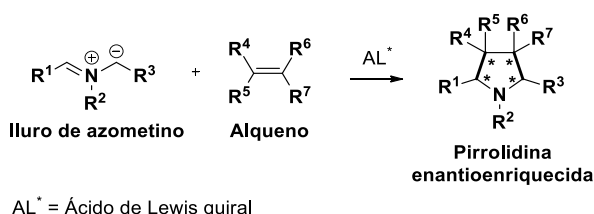
³⁶ a) C. Yin, L. Lin, D. Zhang, J. Feng, X. Liu, X. Feng, *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 9691. b) L. Wei, Z. Wang, L. Yao, G. Qiu, H. Tao, H. Li, C. Wang, *Adv. Synth. Catal.* **2016**, 358, 3955.

³⁷ a) H. Suga, K. Itoh, R. Takezawa, S. Yasumura, A. Kakehi, Y. Hashimoto, *J. Org. Chem.* **2013**, 23, 10840. b) H. Suga, Y. Sekikawa, S. Misawa, D. Kinugawa, R. Oda, K. Itoh, Y. Toda, R. Kiyono, *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 6687.

óxidos de nitrilo,³⁸ diazoalcanos,³⁹ nitriliminas⁴⁰ y azidas⁴¹ han sido muy utilizados en este tipo de transformaciones.

1.2.1 Cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica de iluros de azometino catalizada por ácidos de Lewis quirales

Entre los diferentes dipolos utilizados en cicloadiciones 1,3-dipolares, los iluros de azometino⁴² han adquirido un papel destacado debido a que conducen a la formación de pirrolidinas (Esquema 1. 15).



Esquema 1. 15

Los iluros de azometino son generalmente especies inestables que deben ser preparados *in situ* en el medio de reacción. El procedimiento más empleado para su formación se basa en la metalación de α -iminoésteres. La efectividad del proceso viene dada por la formación de un metalodipolo mediante coordinación del ión metálico al átomo de nitrógeno y al carbonilo del iminoéster, que permite la desprotonación en condiciones suaves de reacción. Por otra parte, el metalodipolo presenta una gran restricción conformacional, lo que favorece el control estereoquímico de la reacción (Esquema 1. 16).

Uno de los requerimientos necesarios para el desarrollo de las versiones catalíticas asimétricas es que la coordinación del metal con el ligando quiral sea más fuerte que

³⁸ a) Y. Brinkmann, R. J. Madhushaw, R. Jazzar, G. Bernardinelli, E. P. Kündig, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 8413. b) X. Lian, S. Guo, G. Wang, L. Lin, X. Liu, X. Feng, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 7703.

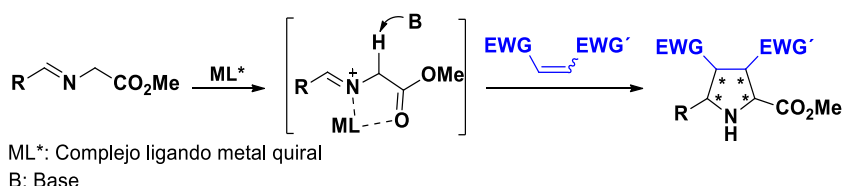
³⁹ a) A. K. Swenson, K. E. Higgins, M. G. Brewer, W. W. Brennessel, M. G. Coleman, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 7483. b) T. Hashimoto, K. Maruoka, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2013**, *86*, 1217.

⁴⁰ a) A. L. Gerten, M. C. Slade, K. M. Pugha, L. M. Stanley, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 7834. b) G. Wang, X. Liu, T. Huang, Y. Kuang, L. Lin, X. Feng, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 76.

⁴¹ a) M. Chen, T. Song, Z. Zheng, Z. Xu, Y. Cui, L. Xu, *RSC Adv.* **2016**, *6*, 58698. b) W. D. G. Brittain, B. R. Buckley, J. S. Fossey, *ACS Catal.* **2016**, *6*, 3629.

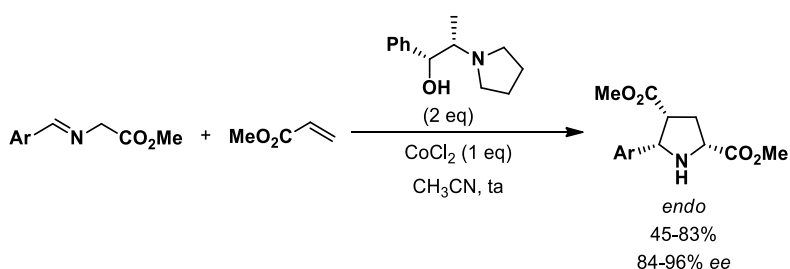
⁴² a) J. Adrio, J. C. Carretero, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 12434. b) M. S. Singh, S. Chowdhury, S. Koley, *Tetrahedron* **2016**, *72*, 1603. c) H. A. Döndas, M. d. G. Retamosa, J. M. Sansano, *Synthesis* **2017**, *49*, 2819. d) B. Bdiri, B. Zhao, Z. Zhou, *Tetrahedron: Asymmetry* **2017**, *28*, 876. e) J. Adrio, J. C. Carretero, *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 11979.

con el 1,3-dipolo y que su interacción con la pirrolidina final sea más débil, de modo que permita la regeneración del catalizador quiral. Otro aspecto importante es la estructura tridimensional del metalodipolo, que debe posibilitar de manera eficaz la diferenciación de las dos caras del 1,3-dipolo durante la aproximación del dipolarófilo.



Esquema 1. 16

El primer ejemplo de cicloadición 1,3-dipolar de iluros de azometino promovida por ácidos de Lewis quirales fue descrito en 1991 por Grigg y Allway, empleando cantidades estequiométricas de CoCl_2 o MnBr_2 y de un derivado de efedrina que actúa como ligando quiral.⁴³ La reacción de α -iminoésteres aromáticos con acrilato de metilo proporcionó las correspondientes pirrolidinas de configuración *endo* con buena selectividad. Los mejores resultados de reactividad y enantioselectividad se obtuvieron empleando CoCl_2 en acetonitrilo como disolvente, alcanzándose inducciones asimétricas de hasta el 96% *ee* (Esquema 1. 17). Sin embargo, este trabajo pionero para el desarrollo posterior de esta metodología no recoge el empleo de otros dipolarófilos, así como tampoco la utilización de cantidades catalíticas de los ácidos de Lewis quirales.



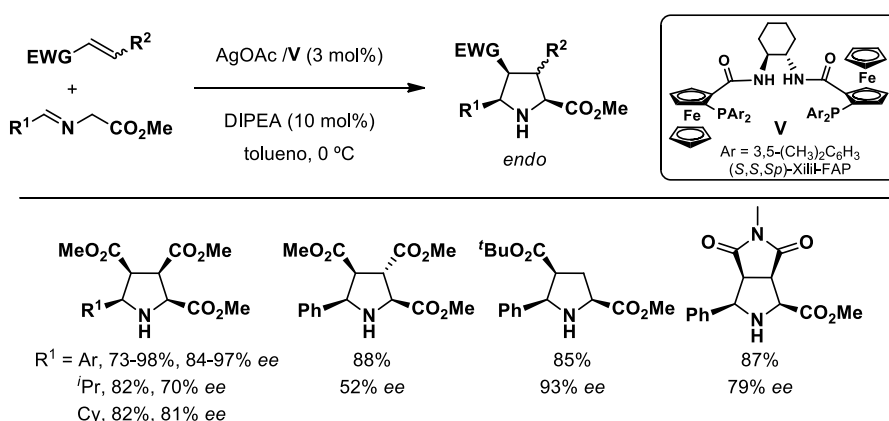
Esquema 1. 17

Inspirados en el trabajo previo descrito por Grigg y colaboradores, los grupos de Zhang y Jørgensen (utilizando complejos quirales de plata y zinc, respectivamente),

⁴³ P. Allway, R. Grigg, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 5817.

desarrollaron en 2002 los primeros ejemplos de procesos catalíticos asimétricos de cicloadición entre iminoésteres y olefinas activadas.⁴⁴

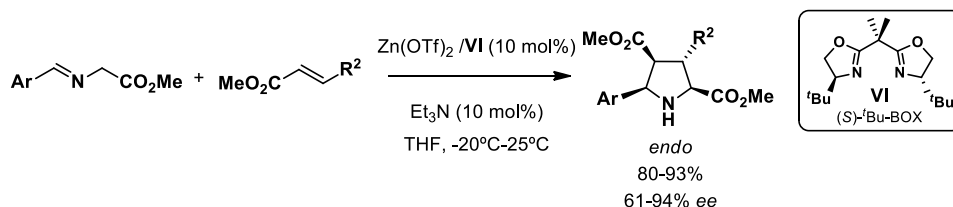
El grupo de Zhang^{44a} estudió la reacción entre α -iminoésteres y el maleato de metilo. Empleando AgOAc y la fosfina quiriral **V** como sistema catalítico se obtuvieron buenos rendimientos, completa *endo*-selectividad y elevadas enantioselectividades. Los α -iminoésteres derivados de aldehídos alifáticos condujeron también a las correspondientes pirrolidinas con buenos excesos enantioméricos, aunque fueron necesarios tiempos más prolongados y temperaturas más altas. De igual manera, la reacción condujo a buenos resultados al utilizar acrilatos, fumaratos y maleimidas como dipolarófilos (Esquema 1. 18).



Esquema 1. 18

Prácticamente de manera simultánea, el grupo de Jørgensen^{44b} describió que la cicloadición entre iminoésteres aromáticos y acrilato o fumarato de metilo, empleando Zn(OTf)₂-BOX como sistema catalítico y Et₃N como base, conducía a las pirrolidinas *endo* como único producto de reacción, con buenos rendimientos y elevadas enantioselectividades (Esquema 1. 19).

⁴⁴ a) J. M. Longmire, B. Wang, X. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 13400. b) A. S. Gothelf, K. V. Gothelf, R. G. Hazell, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 4236. Para un trabajo más reciente de cicloadición 1,3-dipolar asimétrica catalizada por Zn^{II}, véase: c) O. Dogan, H. Koyuncu, P. Garner, A. Bulut, W. J. Youngs, M. Panzner, *Org. Lett.* **2006**, 8, 4687.



Esquema 1. 19

Desde la publicación de estos primeros precedentes se han descrito numerosos sistemas catalíticos cada vez más generales y eficaces basados en el empleo de complejos quirales, formados a partir de una combinación de sales metálicas (Zn,⁴⁵ Ag,⁴⁶ Cu,⁴⁷ Ni,⁴⁸ Ca,⁴⁹ Fe⁵⁰ y Au⁵¹) con una amplia variedad de ligandos tanto mono como bidentados. En la Figura 1. 4 se muestran algunos de los ligandos más utilizados como inductores quirales en este tipo de reacciones, con coordinación P, P-P, P-N, P-S y N-N.

⁴⁵ a) O. Dogan, H. Koyuncu, P. Garner, A. Bulut, W. J. Youngs, M. Panzner, *Org. Lett.* **2006**, 8, 4687. b) Y. Yi, Y.-Z. Hua, H.-J. Lu, L.-T. Liu, M.-C. Wang, *Org. Lett.* **2020**, 22, 2527.

⁴⁶ a) X. Bai, T. Song, Z. Xu, C. Xia, W. Huang, L. Xu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 5255. b) Hélène Pellissier, *Chem. Rev.* **2016**, 116, 14868. c) M. Kimura, Y. Matsuda, A. Koizumi, C. Tokumitsu, Y. Tokoro, S. Fukuzawa, *Tetrahedron* **2016**, 72, 2666. d) H. Liu, H. Tao, H. Cong, C. Wang, *J. Org. Chem.* **2016**, 81, 3752. e) H. Wang, Q. Deng, Z. Zhou, S. Hu, Z. Liu, L.-Y. Zhou, *Org. Lett.* **2016**, 18, 404. f) I. Chabour, L. M. Castelló, J. Mancebo-Aracil, M. Martín-Rodríguez, M. de Gracia Retamosa, C. Nájera, J. M. Sansano, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2017**, 28, 1423. g) Y.-P. Zhang, Y. You, J.-Q. Zhao, X.-J. Zhou, X.-M. Zhang, X.-Y. Xu, W.-C. Yuan, *Org. Chem. Front.* **2019**, 6, 1879. h) M. Zhi, Z. Gan, R. Ma, H. Cui, E.-Q. Li, Z. Duan, F. Mathey, *Org. Lett.* **2019**, 21, 3210. i) S.-L. Wu, N. Li, G.-W. Yin, Z. Xu, F. Ye, L. Li, Y.-M. Cui, L.-W. Xu, *Chem. Commun.* **2019**, 55, 14363. j) Q. Hou, Y. You, X. Song, Y. Wang, K. Chen, H. Wang, *Catalysts*, **2020**, 10, 28.

⁴⁷ a) W. Yang, F. Tang, F. He, C. Li, X. Yu, W. Deng, *Org. Lett.* **2015**, 17, 4822. b) L. Tang, B. Zhao, L. Dai, M. Zhang, Z. Zhou, *Chem. Asian J.* **2016**, 11, 2470. c) A. L. Gerten, L. M. Stanley, *Org. Chem. Front.* **2016**, 3, 339. d) B. Xu, Z. Zhang, B. Liu, S. Xu, L. Zhou, J. Zhang, *Chem. Commun.* **2017**, 53, 8152. e) B. Bdiri, L. Dai, Z. Zhou, *Tetrahedron Lett.* **2017**, 58, 2475. f) F. Li, G. Cao, Y. Gao, D. Teng, *RSC Adv.* **2017**, 7, 10816. g) H. Deng, R. Jia, W.-L. Yang, X. Yu, W.-P. Deng, *Chem. Commun.* **2019**, 55, 7346. h) C. Shen, Y. Yang, L. Wei, W.-W. Dong, L. W. Chung, C.-J. Wang, *iScience*, **2019**, 11, 146. i) F. Cheng, S. J. Kalita, Z.-N. Zhao, X. Yang, Y. Zhao, U. Schneider, N. Shibata, Y.-Y. Huang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, 58, 16637.

⁴⁸ a) J. Shi, M. Zhao, Z. Lei, M. Shi, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 305. b) T. Arai, N. Yokoyama, A. Mishiro, H. Sato, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 7895.

⁴⁹ a) S. Saito, T. Tsubogo, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 5364. b) T. Tsubogo, S. Saito, K. Seki, Y. Yamashita, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 13321.

⁵⁰ H. Wu, B. Wang, H. Liu, L. Wang, *Tetrahedron* **2011**, 67, 1210.

⁵¹ a) M. Martín-Rodríguez, C. Nájera, J. M. Sansano, F. Wu, *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, 21, 1184. b) M. Martín-Rodríguez, C. Nájera, J. M. Sansano, A. de Cózar, F. P. Cossío, *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 14224. c) M. Martín-Rodríguez, L. M. Castelló, C. Nájera, J. M. Sansano, O. Larrañaga, A. de Cózar, F. P. Cossío, *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, 9, 2422.

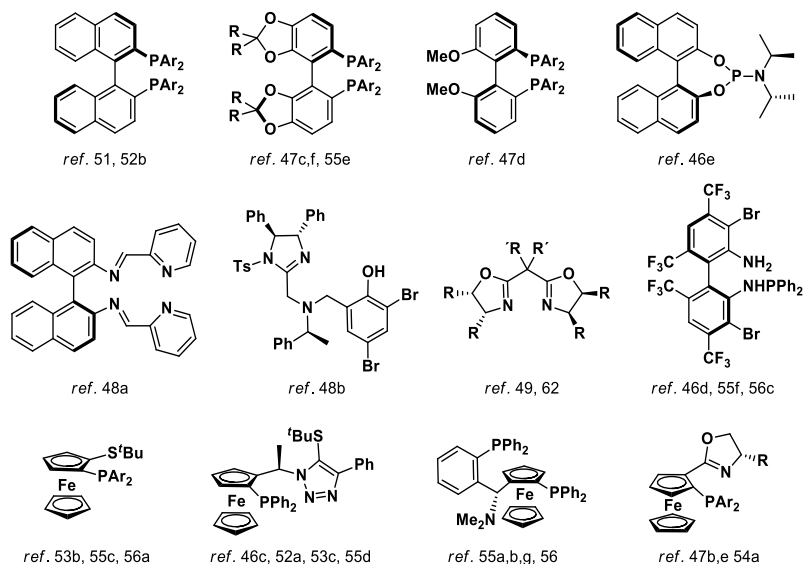


Figura 1. 4

Estos sistemas catalíticos han permitido aumentar significativamente la generalidad estructural de la reacción. En lo que respecta al dipolarófilo, el tipo de sustratos compatibles con la reacción ha pasado de los tradicionales derivados de ácido carboxílico⁵² a una gran variedad de alquenos activados como enonas,⁵³

⁵² a) K. Shimizu, K. Ogata, S. Fukuzawa, *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 5068. b) Y. Yamashita, T. Imaizumi, S. Kobayashi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 4893. c) Z. Xue, Y. Xiong, C. Wang, *Synlett* **2014**, 25, 2733. d) X. Bai, J. Zhang, C. Xia, J. Xu, L. Xu, *Tetrahedron* **2016**, 72, 2690.

⁵³ a) R. Grigg, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, 6, 2475. b) J. Hernández-Toribio, R. G. Arrayás, B. Martín-Matute, J. C. Carretero, *Org. Lett.* 2009, 11, 393. c) I. Oura, K. Shimizu, K. Ogata, S. Fukuzawa, *Org. Lett.* **2010**, 12, 1752. d) C. Zhang, S. Yu, X. Hu, D. Wang, Z. Zheng, *Org. Lett.* **2010**, 12, 5542. e) Z. Zhang, B. Xu, S. Xu, H. Wu, J. Zhang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 6324.

nitroalquenos,^{46a,47c,54} sulfonas α,β -insaturadas,⁵⁵ quinonas,⁵⁶ fulerenos⁵⁷ o alquenilarenos.⁵⁸

De igual manera, se ha podido ampliar el uso de los precursores de iluros de azometino de los iminoésteres clásicos a nuevos sustratos, tales como azalactonas,⁵⁹ α -iminonitrilos,⁶⁰ α -iminofosfonatos,⁶¹ α -iminopiridinas,⁶² α -iminoamidas,⁶³ α -sililiminas⁶⁴ α -sililiminopiridinas⁶⁵ y α -trifluorometiliminas.⁶⁶ Paralelamente, en los últimos años se han descrito diversas versiones organocatalíticas de la cicloadición 1,3-dipolar enantioselectiva con iluros de azometino.⁶⁷

^{46a} X. Bai, T. Song, Z. Xu, C. Xia, W. Huang, L. Xu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 5255.

^{47c} A. L. Gerten, L. M. Stanley, *Org. Chem. Front.* **2016**, *3*, 339.

⁵⁴ L. Dai, D. Xu, X. Dong, Z. Zhou, *Tetrahedron: Asymmetry* **2015**, *26*, 350.

⁵⁵ a) T. Llamas, R. G. Arrayás, J. C. Carretero, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1795. b) T. Llamas, R. G. Arrayás, J. C. Carretero, *Synthesis* **2007**, 950. c) A. López-Pérez, J. Adrio, J. C. Carretero, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10084. d) S. Fukuzawa, H. Oki, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1747. e) A. López-Pérez, J. Adrio, J. C. Carretero, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 340. f) G. Liang, M. Tong, C. Wang, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 3101. g) M. Martín-Rodríguez, C. Nájera, J. M. Sansano, P. R. R. Costa, E. C. d. Lima, A. G. Dias, *Synlett* **2010**, 962.

⁵⁶ a) M. Potowski, M. Schürmann, H. Preut, A. P. Antonchick, H. Waldmann, *Nat. Chem. Biol.* **2012**, *8*, 428. b) Z. He, T. Liu, H. Tao, C. Wang, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 6230. c) K. Liu, H. Teng, L. Yao, H. Tao, C. Wang, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2250.

⁵⁷ a) E. E. Maroto, M. Izquierdo, S. Reboredo, J. Marco-Martínez, S. Filippone, N. Martín, *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 2660. b) E. E. Maroto, S. Filippone, M. Suárez, R. Martínez-Álvarez, A. de Cózar, F. P. Cossío, N. Martín, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 705. c) M. Suárez, A. Ruiz, L. Almagro, J. Coro, E. E. Maroto, S. Filippone, D. Molero, R. Martínez-Álvarez, N. Martín, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 4654.

⁵⁸ A. Pascual-Escudero, A. de Cózar, F. P. Cossío, J. Adrio, J. C. Carretero, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 15334.

⁵⁹ a) A. D. Melhado, M. Luparia, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12638. b) A. D. Melhado, G. W. Amarante, Z. J. Wang, M. Luparia, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 3517. c) M. Martín-Rodríguez, C. Nájera, J. M. Sansano, *Synlett* **2012**, 2012, 62.

⁶⁰ R. Robles-Machín, I. Alonso, J. Adrio, J. Carretero, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 5286.

⁶¹ Y. Yamashita, X. Guo, R. Takashita, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3262.

⁶² S. Padilla, R. Tejero, J. Adrio, J. C. Carretero, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5608.

⁶³ M. González-Esguevillas, J. Adrio, J. C. Carretero, *Chem. Commun.* **2012**, 48, 2149.

⁶⁴ a) J. Hernández-Toribio, S. Padilla, J. Adrio, J. C. Carretero, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8854. b) N. Kesava-Reddy, C. Golz, C. Strohmman, K. Kumar, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 18373.

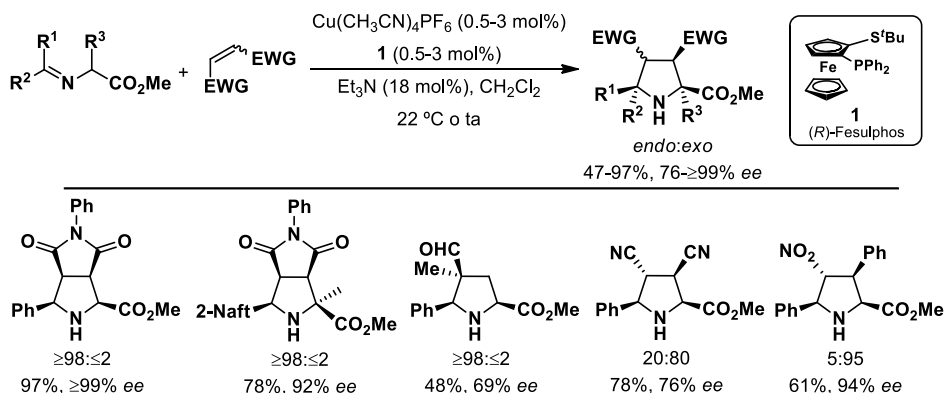
⁶⁵ A. Pascual-Escudero, M. González-Esguevillas, S. Padilla, J. Adrio, J. C. Carretero, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2228.

⁶⁶ A. Ponce, I. Alonso, J. Adrio, J. C. Carretero, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 4952.

⁶⁷ a) M. Han, J. Jia, W. Wang, *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 784. b) K. Jiang, Y. Chen, *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 2049.

1.2.2 Antecedentes de nuestro grupo investigador

En el año 2005 nuestro grupo de investigación describió los primeros resultados en este campo,⁶⁸ encontrando que el sistema catalítico Cu^I/Fesulphos era extraordinariamente eficaz en la cicloadición 1,3-dipolar de iluros de azometino derivados de α -iminoésteres, obteniendo los cicloaductos de configuración *endo* a partir de dipolarófilos de configuración *cis*, así como acrilatos y cetonas α,β -insaturadas. Complementariamente, los dipolarófilos de configuración *trans*, como nitroestireno y fumaronitrilo proporcionaron las pirrolidinas de manera *exo*-selectiva (Esquema 1. 20).



Esquema 1. 20

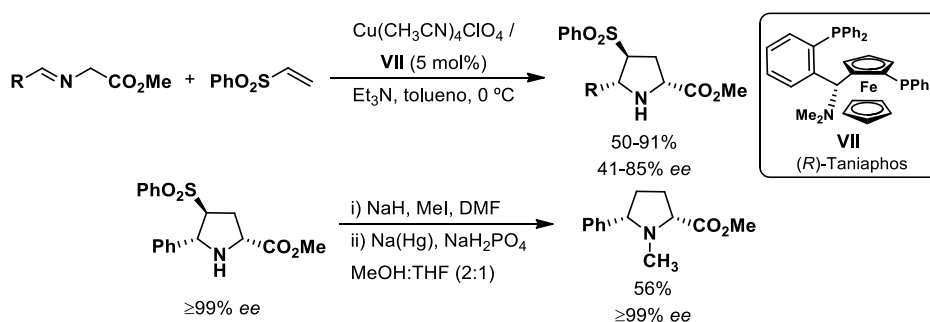
A partir de estos primeros resultados, nuestro grupo de investigación se embarcó en un proyecto general encaminado a ampliar la generalidad estructural de esta reacción utilizando dipolos y dipolarófilos no explorados hasta el momento en catálisis asimétrica, que permitiesen el acceso a pirrolidinas enantioenriquecidas con patrones de sustitución inéditos hasta entonces.

1.2.2.1 Desarrollo de nuevos dipolarófilos

En nuestro 2006 nuestro grupo de investigación inició un proyecto encaminado a aumentar la generalidad estructural y aplicabilidad sintética de la cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica utilizando dipolarófilos sulfonilados. En el primer trabajo se estudió la utilización de la fenil vinil sulfona como dipolarófilo. Tras una búsqueda de condiciones de reacción, se encontró que el sistema catalítico Cu^I/Taniaphos

⁶⁸ a) S. Cabrera, R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16394. b) S. Cabrera, R. G. Arrayás, B. Martín-Matute, F. P. Cossío, J. C. Carretero, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 6587. c) B. Martín-Matute, S. I. Pereira, E. Peña-Cabrera, J. Adrio, A. M. S. Silva, J. C. Carretero, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1714.

proporcionaba los mejores resultados, permitiendo obtener 3-sulfonil pirrolidinas de configuración *exo*.^{55a,b} La reacción fue compatible con iminoésteres de diferente naturaleza electrónica, obteniéndose los aductos correspondientes con rendimientos de moderados a altos (50-91%) y moderadas enantioselectividades (41-85% *ee*). La posterior eliminación reductora del grupo sulfonilo permitió el acceso a derivados de prolina 2,5-disustituidos (Esquema 1. 21).

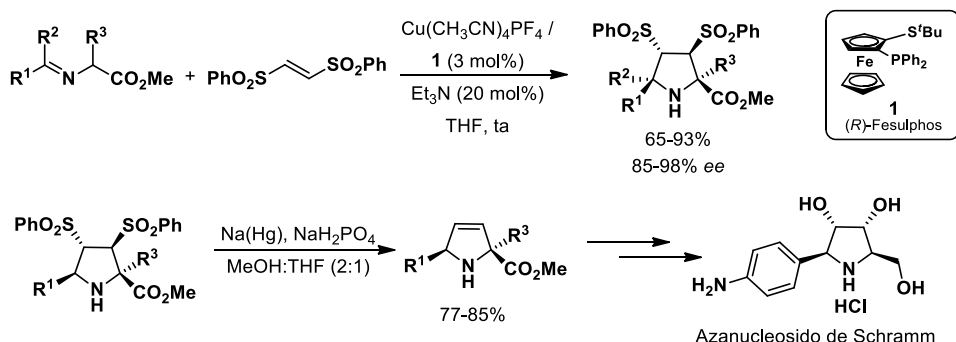


Esquema 1. 21

En trabajos posteriores, dando continuidad a este trabajo inicial, se extendió el alcance estructural de la reacción a otros dipolarófilos sulfonilados más reactivos. El empleo del sistema catalítico Cu^I/(*R*)-Fesulphos permitió llevar a cabo la reacción entre iminoésteres y (*E*)-1,2-bissulfoniletileno para dar lugar a bissulfonilpirrolidinas de configuración *exo* con excelente enantioselectividad (85-98% *ee*).^{55c} La reacción fue compatible con una amplia variedad de iminoésteres con sustitución aromática, heteroaromática y alquenílica (Esquema 1. 22). El posterior tratamiento de los aductos con amalgama de sodio proporcionó las correspondientes 3-pirrolinas con buenos rendimientos. En esta secuencia cicloadición/desulfonilación el (*E*)-1,2-bissulfoniletileno actúa como equivalente sintético del acetileno. Las 3-pirrolinas obtenidas son intermediarios sintéticos muy interesantes para la preparación de polihidroxipirrolinas enantioenriquecidas, como se demostró mediante la preparación del azanucleósido de Schramm (inhibidor de la hidrolasa tripanosómica).

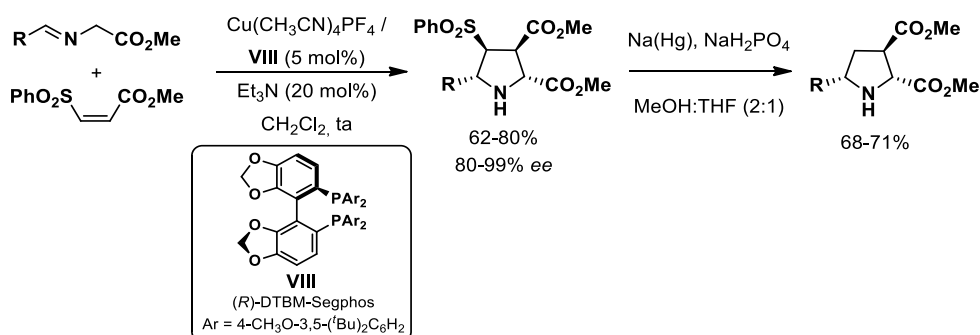
^{55a,b} a) T. Llamas, R. G. Arrayás, J. C. Carretero, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1795. b) T. Llamas, R. G. Arrayás, J. C. Carretero, *Synthesis* **2007**, 950.

^{55c} A. López-Pérez, J. Adrio, J. C. Carretero, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10084.



Esquema 1. 22

Nuestro grupo de investigación también describió el primer ejemplo de cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica entre iluros de azometino y dipolarófilos diactivados sulfonilados no simétricos. Concretamente, la reacción entre iminoésteres y (Z)-sulfonilacrilatos catalizada por el complejo Cu^I/DTBM-Segphos condujo con regioselectividad muy elevada a las pirrolidinas *exo*- con excelentes reactividades y enantioselectividades (Esquema 1. 23).^{55e} Como aspecto innovador de este tipo de dipolarófilos, cabe destacar que la regioselectividad de la cicloadición está controlada por el grupo sulfonilo, lo que permitió acceder tras desulfonilación a las pirrolidinas 2,3,5-trisustituidas, en lugar de los regioisómeros 2,4,5-trisustituidos que se obtienen al utilizar acrilatos como dipolarófilos.



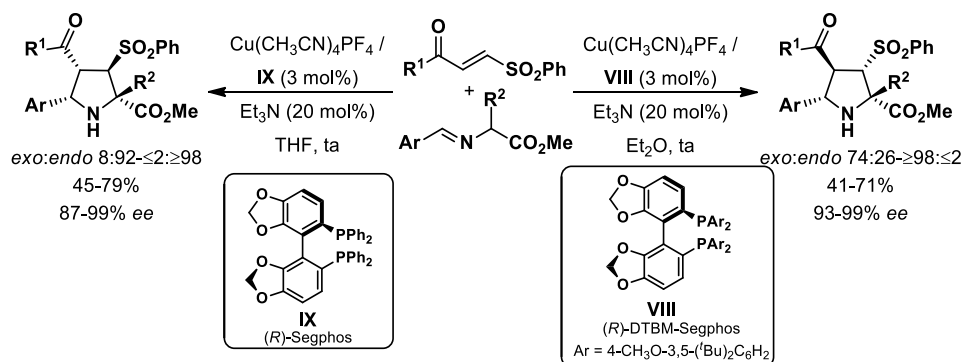
Esquema 1. 23

Posteriormente, nuestro grupo amplió este estudio a la utilización de β-fenilsulfonilenonas.⁶⁹ El sistema catalítico formado por la combinación de sales de cobre y ligandos de la familia Segphos ofreció los mejores resultados. La *endo:exo* selectividad del proceso resultó ser muy dependiente de la sustitución existente en el ligando quiral de tipo Segphos. Así, al utilizar un ligando con menor congestión

^{55e} A. López-Pérez, J. Adrio, J. C. Carretero, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 340.

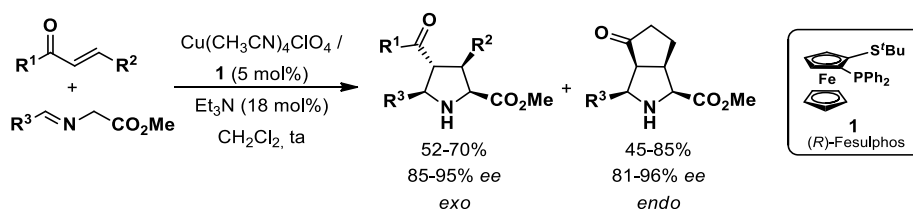
⁶⁹ R. Robles-Machín, M. González-Esguevillas, J. Adrio, J. C. Carretero, *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 233.

estérica, (*R*)-Segphos se obtuvieron mayoritariamente los aductos *endo* (79-99% *ee*). En cambio, al utilizar un ligando más voluminoso como (*R*)-DTBM-Segphos se obtuvo selectivamente el aducto *exo* con excelente enantioselectividad (93-99% *ee*). (Esquema 1. 24).



Esquema 1. 24

Nuestro grupo investigador también describió en 2009 los primeros ejemplos de utilización de enonas en esta cicloadición. Los mejores resultados se obtuvieron utilizando el sistema catalítico Cu(CH₃CN)₄ClO₄/(*R*)-Fesulphos.^{53b} La diastereoselectividad observada es muy dependiente de la estereoquímica *E/Z* de la enona utilizada, obteniéndose cicloaductos de configuración *endo* al utilizar enonas cíclicas y cicloaductos de configuración *exo* al utilizar enonas acíclicas (Esquema 1. 25). Con ambos tipos de enonas se obtuvieron elevadas enantioselectividades.



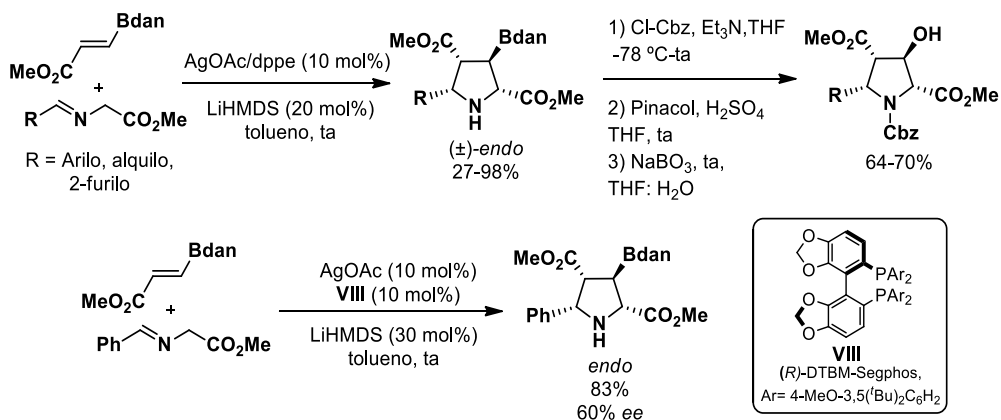
Esquema 1. 25

Ese mismo año describimos la reacción entre β-borilacrilatos e iluros de azometino utilizando como catalizador el complejo AgOAc/dppe, obteniéndose las correspondientes 3-borilpirrolidinas con buenos rendimientos (65-93%) y completa *endo*-selectividad (>98:<2).⁷⁰ Estos cicloaductos se transformaron en las 3-hidroxipirrolidinas correspondientes mediante protección previa del nitrógeno y posterior oxidación del enlace C-B. Adicionalmente se estudió la versión catalítica

^{53b} J. Hernández-Toribio, R. G. Arrayás, B. Martín-Matute, J. C. Carretero, *Org. Lett.* **2009**, 11, 393.

⁷⁰ A. López-Pérez, M. Segler, J. Adrio, J. C. Carretero, *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 1945.

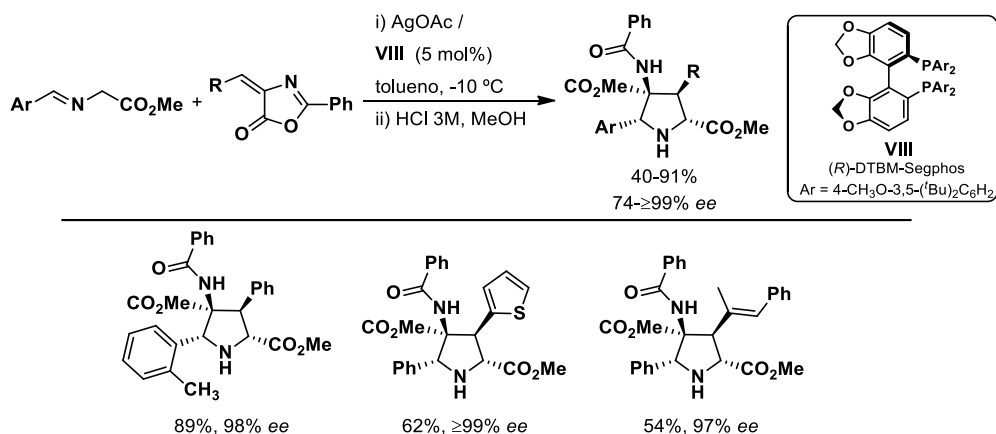
asimétrica de este proceso encontrándose que el sistema catalítico AgOAc/(*R*)-DTBM-Segphos en presencia de LiHMDS proporcionó el correspondiente cicloaducto con completa *endo*-selectividad y alto rendimiento (83%), aunque los niveles de enantioselectividad fueron sólo moderados (60% *ee*) (Esquema 1. 26).



Esquema 1. 26

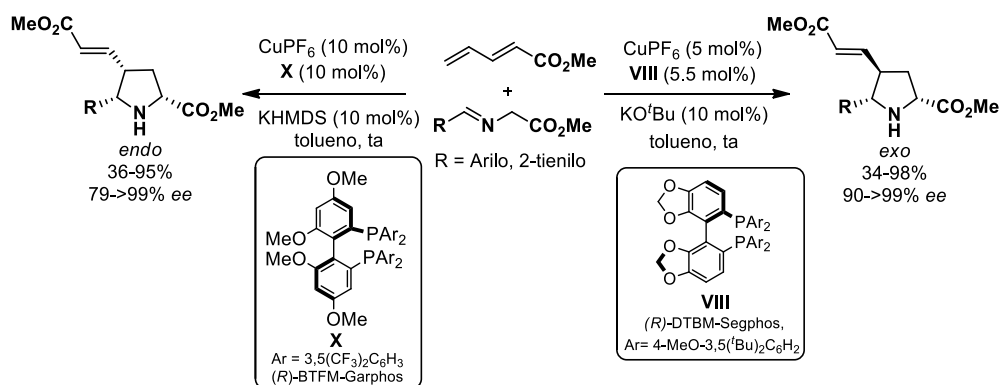
Posteriormente se estudió la cicloadición 1,3-dipolar entre α -iminoésteres y alquilidenazalactonas.⁷¹ La utilización del sistema catalítico AgOAc/(*R*)-DTBM-Segphos y posterior tratamiento con HCl permitió la obtención directa de las correspondientes 4-amido-2,4-dicarboxilato pirrolidinas de configuración 2,5-*cis* con elevadas enantioselectividades (74-≥99% *ee*). Las condiciones de reacción resultaron compatibles con el empleo de sustituyentes de diferente naturaleza electrónica y estérica tanto en el dipolo como en el dipolarófilo. El empleo del sistema catalítico formado por la combinación de AgOAc como fuente metálica y el ligando (*R*)-Segphos en presencia de Et₃N condujo a la obtención mayoritaria de los aductos de configuración 2,5-*trans* con rendimientos moderados (Esquema 1. 27).

⁷¹ M. González-Esguevillas, J. Adrio, J. C. Carretero, *Chem. Commun.* **2013**, 49, 4649.



Esquema 1. 27

En 2015, nuestro grupo desarrolló un procedimiento para la utilización de 1,3-dienos activados como dipolarófilos.⁷² La eficacia del método se sustenta en el empleo de un sistema catalítico basado en la combinación de una sal de Cu^I y una fosfina bidentada con quiralidad axial como ligando, que permite controlar la quimio, regio, diastereo y enantioselectividad del proceso. En presencia del sistema catalítico Cu(CH₃CN)₄PF₆/(R)-DTBM-Segphos la reacción tuvo lugar exclusivamente por el doble enlace terminal del dieno, dando lugar a los aductos *exo*; en cambio cuando se empleó el complejo Cu(CH₃CN)₄PF₆/(R)-BTFM-Garphos se observó una inversión de la diastereoselectividad del proceso, obteniéndose mayoritariamente las pirrolidinas de configuración *endo* (Esquema 1. 28).

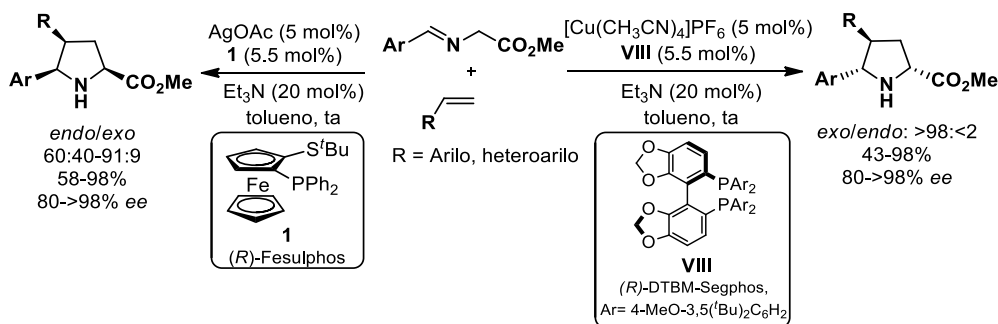


Esquema 1. 28

Nuestro grupo de investigación demostró en 2016 que olefinas mucho menos

⁷² M. González-Esguevillas, A. Pascual-Escudero, J. Adrio, J. C. Carretero, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 4561.

activadas como los alquenilarenos pueden actuar como dipolarófilos en la cicloadición 1,3-dipolar.⁵⁸ El método desarrollado resultó ser altamente selectivo y permitió controlar la diastereoselectividad en función del sistema catalítico empleado. La combinación de Cu^I como fuente metálica y del ligando quiral (*R*)-DTBM-Segphos condujo a las correspondientes pirrolidinas de configuración 2,5-*cis* con completa *exo*-selectividad y elevados excesos enantioméricos (80->98% *ee*). De forma complementaria, el sistema AgOAc/(*R*)-Fesulphos dio lugar de manera eficaz a los cicloaductos *endo* (*endo/exo*: 60:40-91:9, 80->98% *ee*) (Esquema 1. 29).

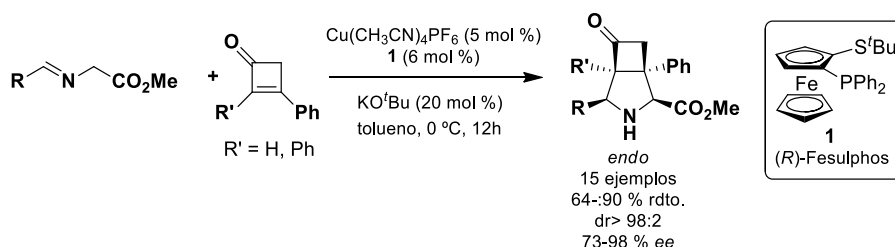


Esquema 1. 29

Recientemente se ha descrito el empleo de ciclobutenonas como dipolarófilos en la reacción 1,3-dipolar catalítica asimétrica con iluros de azometino.⁷³ Empleando el sistema catalítico Cu^I/Fesulphos la reacción dio lugar a los azabicyclo[3.2.0]heptanos correspondientes de configuración *endo* con buenos rendimientos y excelente diastereo y enantiocontrol. Al utilizar como dipolarófilo la 2,3-difenilciclobutenona se obtuvieron los bicicloheptanos correspondientes con dos centros cuaternarios consecutivos con buen rendimiento y conservándose el excelente diastereo y enantiocontrol (64% rdt., 84% *ee*). Este ejemplo constituye, hasta donde nosotros conocemos, el primer caso de utilización de una enona tetrasustituida en una cicloadición catalítica asimétrica con iluros de azometino (Esquema 1. 30).

⁵⁸ A. Pascual-Escudero, A. de Cózar, F. P. Cossío, J. Adrio, J. C. Carretero, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 15334.

⁷³ J. Corpas, A. Ponce, J. Adrio, J. C. Carretero, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 3179.



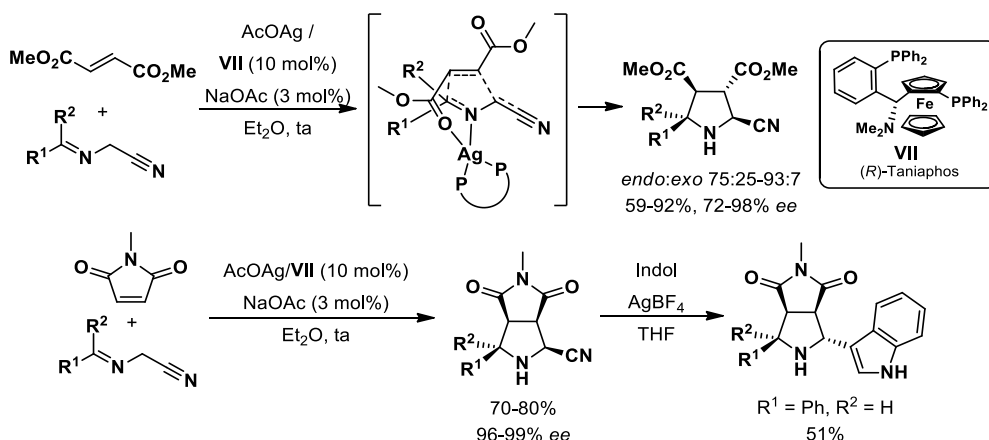
Esquema 1. 30

1.2.2.2 Desarrollo de nuevos dipolos

Los α -iminoésteres derivados de la glicina son con gran diferencia los precursores de iluros de azometino más utilizados en la cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica, la limitación intrínseca de este tipo de dipolos es que siempre dan lugar a pirrolidinas con un éster en posición 2. En los últimos años nuestro grupo de investigación ha descrito varios ejemplos sobre la utilización de otros precursores de iluros de azometino que permiten aumentar la generalidad estructural de las pirrolidinas sintetizadas.

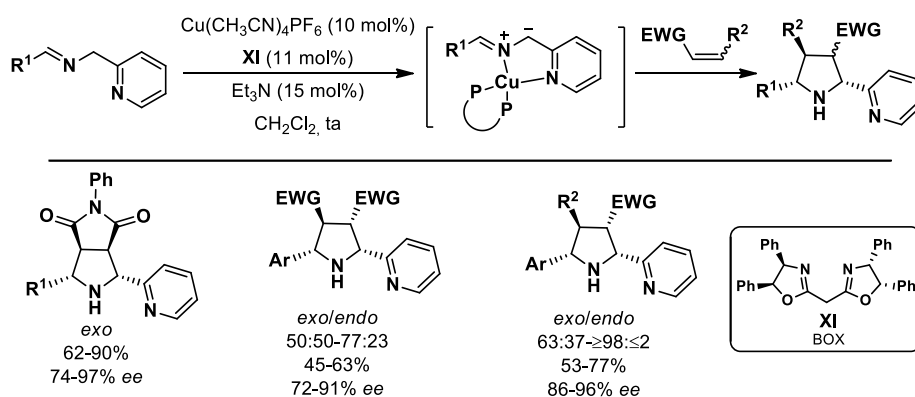
En 2010 se estudió la cicloadición entre α -iminonitrilos y alquenos activados en presencia del sistema catalítico $\text{AgOAc}/(R)$ -Taniaphos.⁶⁰ Las 2-cianopirrolidinas resultantes se obtuvieron con buenos rendimientos, diastereo y enantioselectividades. Estudios de difracción de rayos X y cálculos teóricos DFT sugieren que la coordinación entre el complejo metálico y el iminonitrilo tiene lugar únicamente por el nitrógeno imínico, generándose un 1,3-dipolo de configuración *sin*. Esta metodología permitió además la preparación de pirrolidinas diferentemente sustituidas en la posición 2 mediante posterior reacción de sustitución nucleófila del grupo ciano (Esquema 1. 31).

⁶⁰ R. Robles-Machín, I. Alonso, J. Adrio, J. Carretero, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 5286.



Esquema 1. 31

Posteriormente se abordó la cicloadición entre α -iminopiridinas y olefinas activadas, utilizando el sistema catalítico Cu^{I} /Bisoxazolina.⁶² La coordinación del complejo metálico a los nitrógenos imínico y piridínico permitió la formación de un metalodipolo altamente reactivo y con buena discriminación estereoquímica en la cicloadición con el dipolarófilo. La reacción con *N*-fenilmaleimida transcurrió de manera totalmente *exo*-selectiva. La reacción con dipolarófilos de configuración *trans* fue menos diastereoselectiva aunque se mantuvo la elevada enantioselectividad (72-96% *ee*) (Esquema 1. 32).



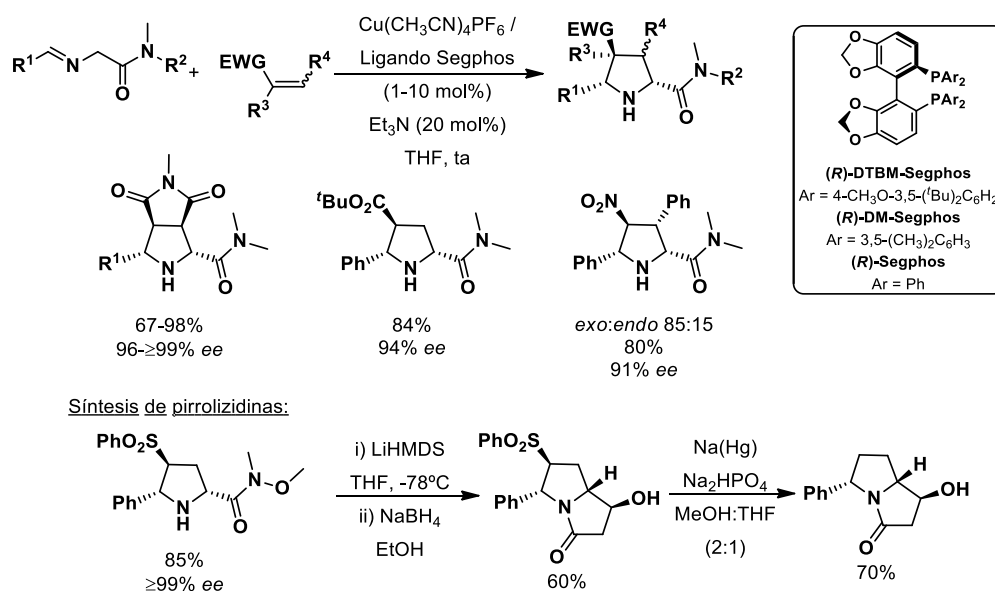
Esquema 1. 32

En un trabajo posterior se estudió la cicloadición con α -iminoamidas como precursores de iluros de azometino en lugar de los habituales α -iminoésteres.⁶³ La reacción con una amplia variedad de dipolarófilos proporcionó las correspondientes 2-amidopirrolidinas con altas enantioselectividades en presencia del sistema

⁶² S. Padilla, R. Tejero, J. Adrio, J. C. Carretero, *Org. Lett.* **2010**, 12, 5608.

⁶³ M. González-Esguevillas, J. Adrio, J. C. Carretero, *Chem. Commun.* **2012**, 48, 2149.

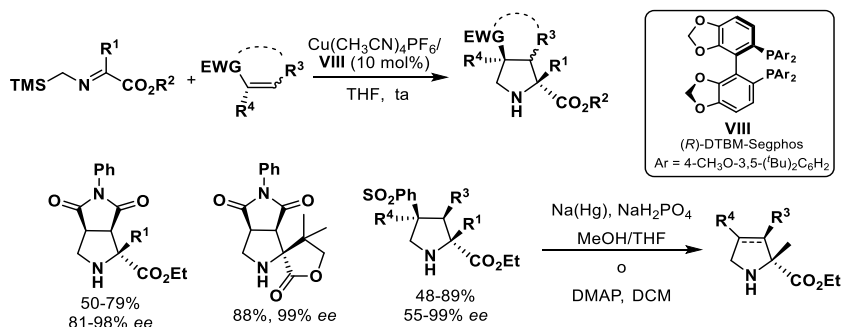
catalítico formado por $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$ y ligandos de la familia Segphos (Esquema 1. 33). La metodología admitió una amplia variedad estructural, siendo compatible con dipolarófilos diactivados y monoactivados, así como con α -iminoamidas de diferente naturaleza electrónica. La utilidad sintética del método quedó demostrada mediante la síntesis de pirrolizidinas enantiopuras, empleando como etapa clave la cicloadición 1,3-dipolar entre α -iminoamidas y fenil vinyl sulfona. Posteriormente, la pirrolidina obtenida se transformó en la correspondiente pirrolizidina con un rendimiento global del 39%.



Esquema 1. 33

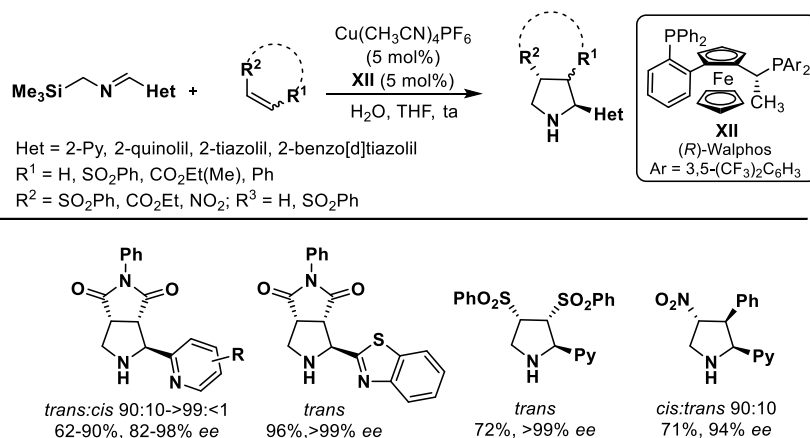
La primera versión catalítica asimétrica a partir de α -sililiminoésteres como precursores de dipolos fue descrita en 2012. Una gran variedad de prolinas con un centro cuaternario en posición 2 no sustituidas en posición 5 pudieron ser sintetizadas utilizando el sistema catalítico $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$ /(*R*)-DTBM-Segphos.^{64a} El empleo de maleimida proporcionó las pirrolidinas de configuración *trans* con buenos rendimientos (50-88%) y enantioselectividades (81-98% *ee*). Derivados de prolina se prepararon de manera enantioselectiva mediante cicloadición entre α -sililiminoésteres y sulfonas α,β -insaturadas, seguida de una desulfonilación en condiciones reductoras o básicas (Esquema 1. 34).

^{64a} J. Hernández-Toribio, S. Padilla, J. Adrio, J. C. Carretero, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8854.



Esquema 1. 34

En el año 2014 el alcance estructural de esta metodología se amplió a la utilización de 2-heteroaril-sililiminas. La reacción en presencia de Cu/(*R*)-Walphos proporcionó las pirrolidinas esperadas con elevados rendimientos y selectividades.⁶⁵ El uso de agua como aditivo mejoró significativamente la reactividad del proceso, posiblemente por acelerar la etapa de desililación en la formación del metalodipolo. Cabe destacar que el método es compatible con diferentes grupos heteroarilos (Esquema 1. 35).



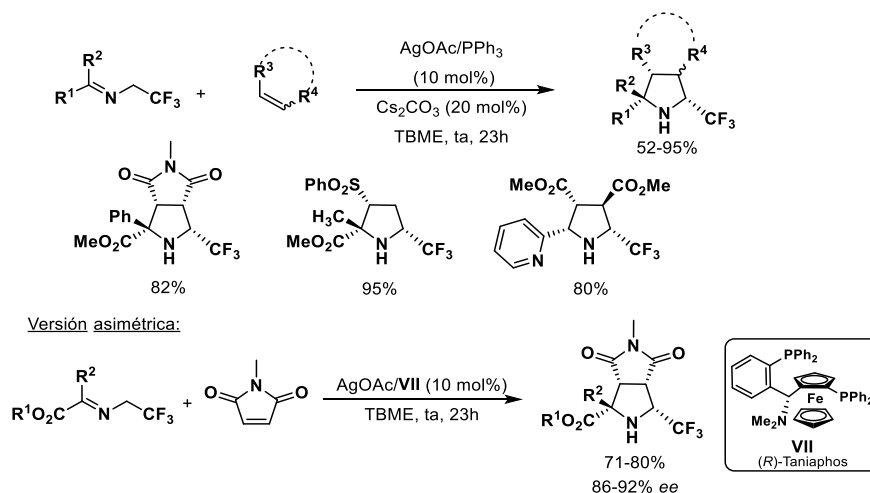
Esquema 1. 35

Las pirrolidinas trifluorometiladas presentan un gran interés en química médica debido a sus especiales propiedades biológicas. Recientemente se ha descrito la cicloadición 1,3-dipolar entre trifluorometiliminas y olefinas activadas.⁶⁶ La presencia de un grupo coordinante en el carbono imínico (éster o piridina)

⁶⁵ A. Pascual-Escudero, M. González-Esguevillas, S. Padilla, J. Adrio, J. C. Carretero, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2228.

⁶⁶ A. Ponce, I. Alonso, J. Adrio, J. C. Carretero, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 4952.

proporciona la activación necesaria de la imina para que la reacción tenga lugar. Los mejores resultados asimétricos se obtuvieron utilizando el sistema catalítico AgOAc/(*R*)-Taniaphos (86-92% *ee*) (Esquema 1. 36).



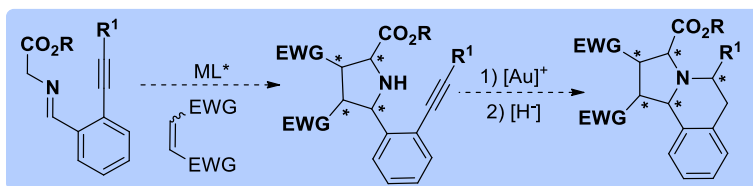
Esquema 1. 36

1.3 Objetivos generales de esta Tesis Doctoral

Esta Tesis Doctoral tiene como objetivo general el desarrollo de nuevas variantes catalíticas asimétricas de la cicloadición 1,3-dipolar con iluros de azometino que permitan aumentar la variedad estructural de las pirrolidinas obtenidas y, por tanto, la aplicabilidad sintética del proceso.

Objetivo 1: Síntesis asimétrica de hexahidropirrolisoquinolinas mediante secuencia cicloadición 1,3-dipolar/hidroaminación

Existen numerosos productos farmacéuticos y de actividad biológica que incluyen en su estructura el esqueleto de hexahidropirrolisoquinolinas. Sin embargo, son muy limitadas las metodologías existentes para la síntesis enantioselectiva de estas estructuras heterocíclicas. Como primer objetivo de esta Tesis Doctoral nos planteamos aprovechar el enorme potencial de las reacciones de cicloadición 1,3-dipolar catalíticas asimétricas con iluros de azometino para la preparación de hexahidropirrolisoquinolinas. Proponemos una secuencia sintética en dos etapas catalizadas por metales de transición: una inicial cicloadición 1,3-dipolar enantioselectiva con un iluro de azometino portador de un resto alquínico (catalizada por cobre), seguida de la posterior reacción de hidroaminación catalizada por oro (Esquema 1. 37).

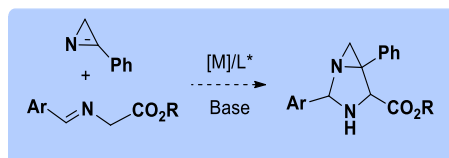


Esquema 1. 37

Objetivo 2: Cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica entre iluros de azometino y azirinas

A pesar de los avances conseguidos en la reacción 1,3-dipolar catalítica asimétrica, el empleo de iminas como heterodipolarófilos ha sido mucho menos estudiado. Por otro lado, recientemente se ha demostrado que olefinas tensionadas como ciclopropanos o ciclobutenonas son excelentes dipolarófilos en la cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica con iluros de azometino, permitiendo la participación de sustratos poco activados y/o muy impedidos.

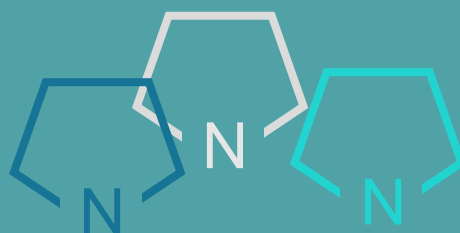
En este contexto nos planteamos el desarrollo de un método de cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica entre iluros de azometino y azirinas (Esquema 1. 38). Esta metodología constituiría una nueva aproximación sintética para la preparación de diazabicyclohexanos, motivo estructural de indudable interés presente en numerosos productos con actividad biológica.



Esquema 1. 38

Capítulo 2:

Síntesis asimétrica de
hexahidropirroloisoquinolinas
mediante secuencia cicloadición 1,3-
dipolar-hidroaminación



2.1 Introducción

2.1.1 Importancia biológica del esqueleto pirroloisoquinolina

Los heterociclos nitrogenados son estructuras privilegiadas en Química Orgánica, presentes en multitud de productos naturales y claves en la búsqueda de nuevos agentes terapéuticos basados en moléculas pequeñas.⁷⁴ En consecuencia, el desarrollo de nuevas metodologías eficientes para la preparación de aza-heterociclos es un objetivo prioritario dentro de la síntesis orgánica actual. En este contexto, la unidad de pirroloisoquinolina es un motivo estructural presente en varias familias de alcaloides naturales con importantes propiedades biológicas. Como ejemplos podemos destacar la Crispina A⁷⁵ y las Lamellarinas⁷⁶ que presentan propiedades citotóxicas, la Harmicina,⁷⁷ con actividad leishmanicida, la Erisotramidina,⁷⁸ que posee propiedades sedantes y anticonvulsivas (Figura 2. 1). Adicionalmente, la estructura de pirroloisoquinolina está presente en varios derivados sintéticos con destacadas propiedades farmacológicas.⁷⁹

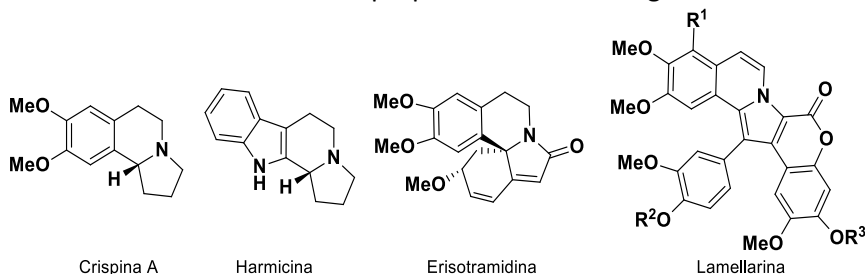


Figura 2. 1

⁷⁴ a) A. Gomtsyan, *Chem. Heterocycl. Compd.* **2012**, *48*, 7. b) T. Eicher, S. Hauptmann, A. Speicher (Eds.) *The Chemistry of Heterocycles: Structure, Reactions, Synthesis, and Applications*, 3rd ed.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2012.

⁷⁵ a) Q. Zhang, G. Tu, Y. Zhao, T. Cheng, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 6795. Para síntesis recientes, mirar: b) E. Mons, M. J. Wanner, S. Ingemann, J. H. van Maarseveen, H. Hiemstra, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 7380. c) D. R. Fandrick, C. A. Hart, I. S. Okafor, M. A. Mercadante, S. Sanyal, J. T. Masters, M. Sarvestani, K. R. Fandrick, J. L. Stockdill, N. Grinberg, N. Gonnella, H. Lee, C. H. Senanayake, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 6192.

⁷⁶ a) Q. Li, J. Jiang, A. Fan, Y. Cui, Y. Jia, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 312. b) K. Ueda, K. Amaike, R. M. Maceiczky, K. Itami, J. Yamaguchi, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 13226. c) R. Mei, S.-K. Zhang, Lutz Ackermann, Synlett. **2017**, *28*, 1715. d) E. A. Silyanova, A. V. Samet, L. K. Salamandra, V. N. Khurstalev, V. V. Semenov, *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, 2093.

⁷⁷ a) T.-S. Kam, K.-W. Sim, *Phytochemistry* **1998**, *47*, 145. Para síntesis recientes, mirar: b) I. Chakraborty, S. Jana, *Synthesis* **2013**, *45*, 3325.

⁷⁸ I. A. Andreev, N. K. Ratmanova, A. M. Novoselov, D. S. Belov, I. F. Seregina, A. V. Kurkin *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 7262.

⁷⁹ K. L. Sorgi, C. A. Maryanoff, D. F. McMsey, D. W. Graden, B. E. Maryan, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3567.

2.1.2 Antecedentes: Síntesis de derivados de pirroloisoquinolina

El interés inherente al esqueleto de pirroloisoquinolina ha impulsado una intensa búsqueda de metodologías sintéticas efectivas para su preparación. Este esfuerzo ha conducido al desarrollo de un gran número de aproximaciones diferentes para su síntesis.⁸⁰

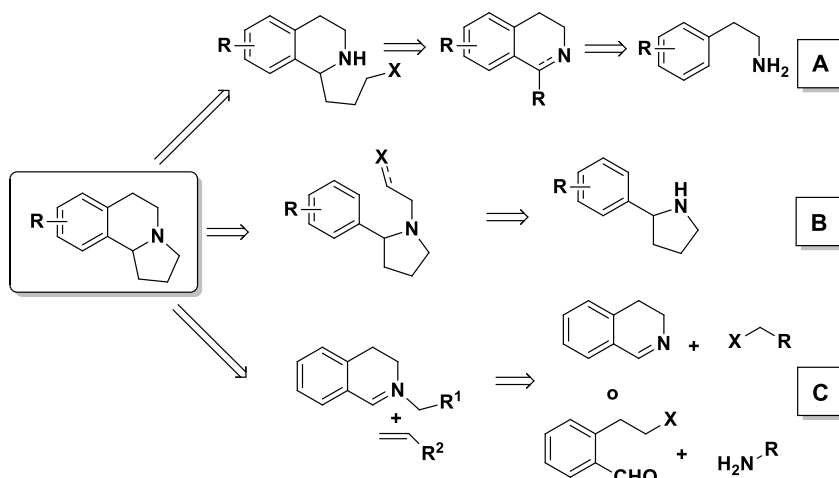
Las principales estrategias para la preparación de pirroloisoquinolinas se pueden clasificar en tres grandes grupos. En el primero se englobarían las metodologías en las que se forma el anillo de isoquinolina en una primera etapa y a continuación el anillo de cinco miembros. Esta aproximación parte en la mayoría de los casos de una tetrahydroisoquinolina o una 3,4-dihydroisoquinolina que se preparan fácilmente a partir de las correspondientes feniletilaminas, generalmente a través de una reacción de Pictet–Spengler⁸¹ o Bischler–Napieralski.⁸² Posteriormente se lleva a cabo la formación del ciclo de cinco miembros habitualmente mediante una alquilación del nitrógeno⁸³ (Esquema 2. 1, eq A). En una segunda aproximación, menos frecuente, se prepara inicialmente el ciclo de cinco (arilpirrolidina) para construir el ciclo de seis en una etapa posterior (Esquema 2. 1, eq B). El tercer grupo englobaría las metodologías que utilizan como etapa clave una reacción de cicloadición 1,3-dipolar. Esta estrategia ha ocupado un papel predominante, debido a su versatilidad y a su alta economía atómica. Más concretamente, la síntesis de derivados de pirroloisoquinolina mediante reacciones de cicloadición entre iluros de azometino y alquenos activados ha sido ampliamente estudiada (Esquema 2. 1, eq C).

⁸⁰ Una búsqueda en Sci Finder revela que se han descrito alrededor de 60 aproximaciones diferentes para la síntesis del alcaloide natural Crispina A (ver figura 2.1). Lo que pone de manifiesto el interés que ha despertado este tipo de esqueleto heterocíclico en la comunidad científica.

⁸¹ a) S. Ruchirawat, M. Chaisupakitsin, N. Patranuwatana, J. L. Cashaw, V. E. Davis, *Synth. Commun.* **1984**, *14*, 1221. b) Ejemplos recientes de la reacción de Pictet–Spengler: (1) J. Stöckigt, A. P. Antonchick, F. Wu, H. Waldmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 8538. (2) I. Ivanov, A. Venkov, *Heterocycles*, **2001**, *55*, 1569.

⁸² I. Rowles, J. K. Malone, L. L. Etchells, C. S. Willies, N. J. Turner, *ChemCatChem*, **2012**, *4*, 1259.

⁸³ a) W. Muramatsu, K. Nakano, C. J. Li, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 4908. b) S. Agarwal, O. Kataeva, U. Schmidt, H.-J. Knölker, *RSC Adv.* **2013**, *3*, 1089. c) F. Crestey, A. A. Jensen, M. Borch, J. T. Andreasen, J. Andersen, T. Balle, J. L. Kristensen, *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 9673. d) Y. Seito, T. Kanemitsu, K. Nagata, Y. Odanaka, K. T. Nakamura, T. Itoh, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, q534. e) D. Basavaiah, B. Lingaiah, G. C. Reddy, B. C. Sahu, *Eur J. Org. Chem.* **2016**, 2398. f) N. Meyer, T. Opatz, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 3997. g) N. Kawai, M. Matsuda, J. Uenishi, *Tetrahedron*, **2011**, *67*, 8648.



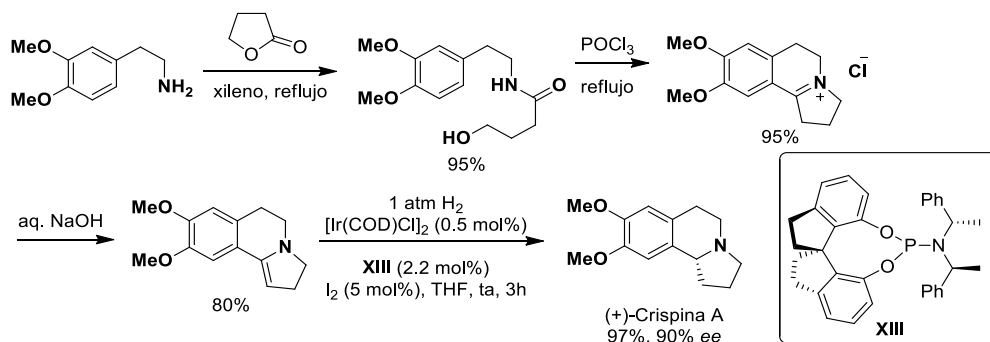
Esquema 2. 1

A continuación, pasaremos a exponer con más detalle una selección de las aproximaciones que se han desarrollado para preparar hexahidropirrolisoquinolinas y 3,4-dihidrotetrahidropirrolisoquinolinas enantioenriquecidas utilizando procesos catalíticos asimétricos.

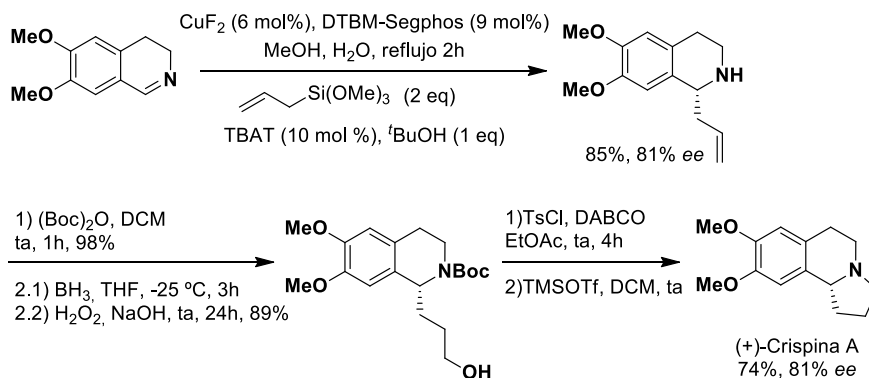
La hidrogenación asimétrica de iminas o enaminas cíclicas ha sido frecuentemente utilizada para la preparación enantioselectiva de tetrahydroquinolinas.⁸⁴ Como ejemplo de esta aproximación podemos destacar el trabajo llevado a cabo en 2009 por el grupo de Zhou, donde se describe una síntesis enantioselectiva del alcaloide Crispina A, utilizando como etapa clave la hidrogenación de una enamina tríciclica catalizada por un complejo quiral de iridio⁸⁵ (Esquema 2. 2).

⁸⁴ a) N. Uematsu, A. Fujii, S. Hashiguchi, T. Ikariya, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4916. b) J.-H. Xie, P.-C. Yan, Q.-Q. Zhang, K.-X. Yuan, Q.-L. Zhou, *ACS Catal.* **2012**, *2*, 561. c) Z. Wu, M. Perez, M. Scalone, T. Ayad, V. Ratovelomanana-Vidal, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 4925. d) M. Chang, W. Li, X. Zhang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 10679. e) A. Iimuro, K. Yamaji, S. Kandula, T. Nagano, Y. Kita, K. Mashima, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 2046. f) C. Li, J. Xiao, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 13208. g) M. K. Pyo, D.-H. Lee, D.-H. Kim, J.-H. Lee, J.-C. Moon, K. C. Chang, H. S. Yun-Choi, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 4110.

⁸⁵ G.-H. Hou, J.-H. Xie, P.-C. Yan, Q.-L. Zhou, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 1366.



El grupo de Itoh llevó a cabo en 2013 la síntesis enantioselectiva de varios alcaloides con estructura de isoquinolina mediante una reacción de alilación de 3,4-dihidroquinolinas utilizando aliltrimetoxisilano como nucleófilo, en presencia del complejo Cu^{II} /DTBM-Segphos.⁸⁶ Las 1-aliltetrahidroisoquinolinas correspondientes se obtuvieron con buenos rendimientos y excesos enantioméricos. A partir de este intermedio clave, las hexahidropirrolisoquinolinas deseadas se prepararon con buen rendimiento siguiendo una secuencia de hidroboración-oxidación, activación del alcohol como tosilato y desprotección del grupo *tert*-butiloxicarbonilo con TMSOTf (Esquema 2. 3).

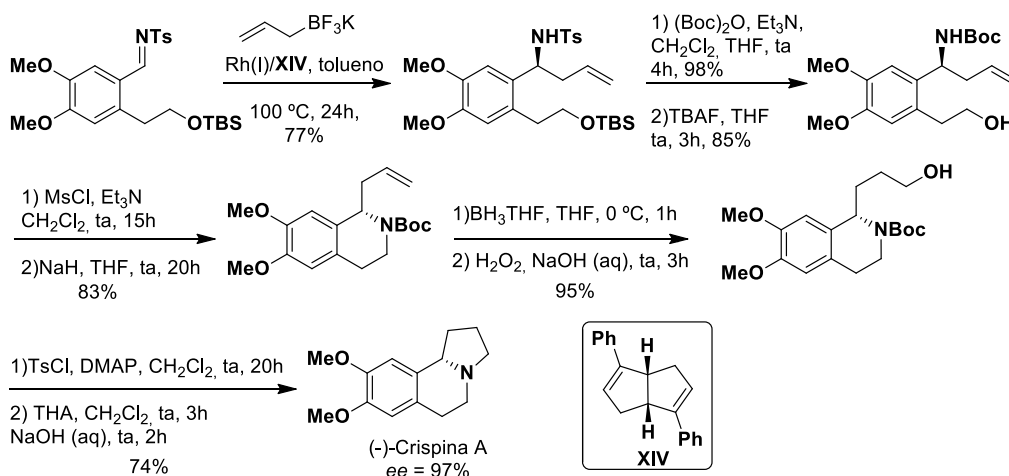


Más recientemente el grupo de Wu ha desarrollado un nuevo método de síntesis enantioselectiva de la Crispina A basado en una alilación asimétrica catalizada por un complejo formado a partir de una sal de Rh^{I} y un dieno bicíclico quiral como ligando (Esquema 2. 4).⁸⁷ La reacción entre la *N*-tosilaldimina convenientemente

⁸⁶ M. Miyazaki, N. Ando, K. Sugai, Y. Seito, H. Fukuoka, T. Kanemitsu, K. Nagata, Y. Odanaka, K. T. Nakamura, T. Itoh, *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 534.

⁸⁷ P.-F. Chiang, W.-S. Li, J.-H. Jian, T.-S. Kuo, P.-Y. Wu, H.-L. Wu, *Org Lett.* **2018**, 20, 158.

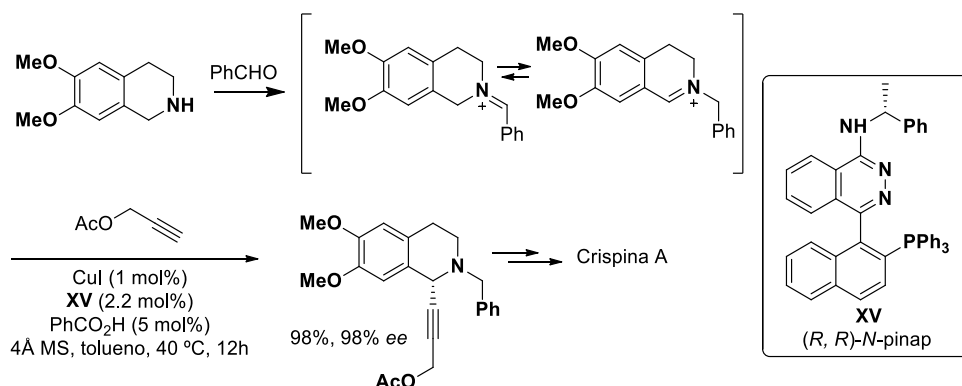
funcionalizada y alitrifluoroborato, en tolueno a 100 °C, dio lugar a la alilamina con alto rendimiento y excelente enantiocontrol. Dos alquilaciones intramoleculares sucesivas del nitrógeno permitieron la obtención del producto natural objetivo con un exceso enantiomérico del 97%.



Esquema 2. 4

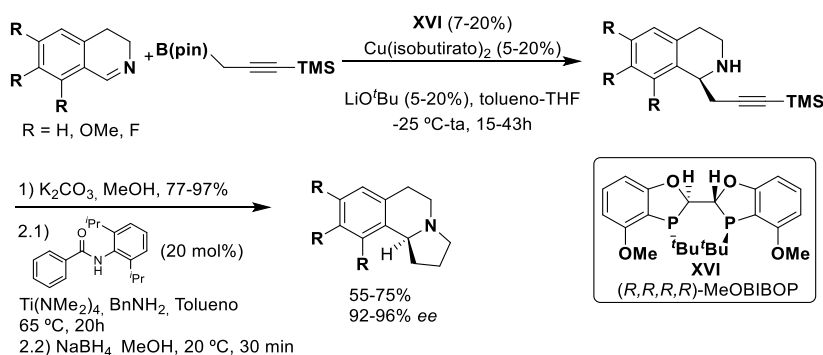
En 2014 el grupo de Ma⁸⁸ describió una nueva aproximación para la preparación de varios alcaloides de origen natural con estructura de hexahidropirrolisoquinolina. La etapa clave de esta metodología consiste en la reacción de la tetrahidroisoquinolina con benzaldehído y posterior alquilación, catalizada por cobre de la imina resultante. La utilización del ligando (*R,R*)-*N*-pinap permitió llevar a cabo la reacción con excelente rendimiento y enantioselectividad (98% *ee*, Esquema 2. 5).

⁸⁸ W. Lina, S. Ma, *Org. Chem. Front.* **2014**, *1*, 338.



Esquema 2. 5

En 2016 Fandrick y colaboradores⁸⁹ aplicaron una reacción de propargilación asimétrica de aldiminas cíclicas catalizada por el sistema Cu^{II}/(*R,R,R,R*)-MeOBIBOP como etapa clave en la preparación de tetrahydroisoquinolinas enantioenriquecidas. La posterior secuencia de desprotección del alquino, reacción de hidroaminación intramolecular y reducción de la imina resultante, permitió el acceso a los productos deseados con buenos rendimientos (Esquema 2. 6).

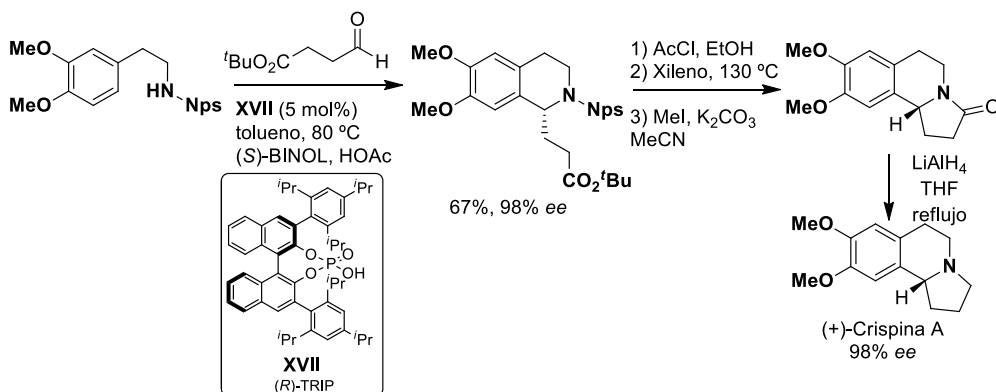


Esquema 2. 6

El grupo de Hiemstra describió en 2014 una nueva aproximación a la síntesis asimétrica de pirroloisoquinolinas empleando como etapa clave una reacción de Pictet-Spengler organocatalítica asimétrica. La reacción entre la fenetilamina y el aldehído correspondiente, utilizando una combinación del (*S*)-BINOL y un ácido fosfórico quiral [(*R*)-TRIP] como sistema catalítico, dio lugar a la tetrahydroisoquinolina esperada con un rendimiento del 67% y un exceso

⁸⁹ D. R. Fandrick, C. A. Hart, I. S. Okafor, M. A. Mercadante, S. Sanyal, J. T. Masters, M. Sarvestani, K. R. Fandrick, J. L. Stockdill, N. Grinberg, N. Gonnella, Heewon Lee, C. H. Senanayake, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 6192.

enantiomérico del 98%.⁹⁰ La posterior ciclación y reducción de la amida resultante condujo a la Crispina A en una secuencia de 5 etapas con un rendimiento global del 35% (Esquema 2. 7).



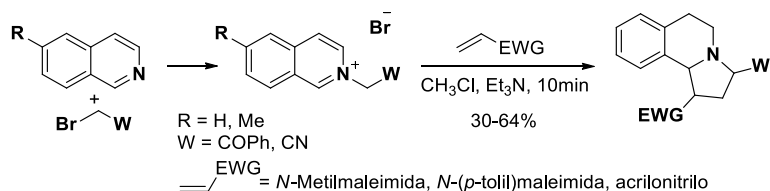
Esquema 2. 7

Como hemos indicado anteriormente, dentro de las metodologías existentes para la síntesis de pirroloisoquinolinas, destaca la reacción de cicloadición 1,3-dipolar, que ha ocupado un papel sobresaliente en esta área debido a su versatilidad y a su alta economía atómica. Más concretamente, la síntesis racémica de derivados de pirroloisoquinolina mediante reacciones de cicloadición entre iluros de azometino y alquenos activados ha sido ampliamente estudiada. Sin embargo, son muy limitados los ejemplos de preparación de pirroloisoquinolinas enantioenriquecidas utilizando variantes catalíticas asimétricas de esta reacción. A continuación, detallaremos una selección de ejemplos de esta estrategia en su versión racémica, para finalizar con los tres ejemplos descritos hasta el momento donde se utiliza la versión catalítica asimétrica de esta cicloadición.

Una de las aproximaciones más utilizadas para la preparación de pirroloisoquinolinas mediante cicloadición 1,3-dipolar consiste en la formación del iluro de azometino requerido vía alquilación del nitrógeno de la isoquinolina. El primer ejemplo de esta aproximación fue descrito por el grupo de Tsuge en 1989; la reacción de iluros de quinolinio con olefinas activadas condujo a la formación de tetrahidropirroloisoquinolinas con buenos rendimientos⁹¹ (Esquema 2. 8).

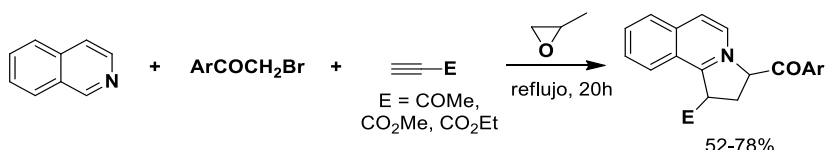
⁹⁰ E. Mons, M. J. Wanner, S. Ingemann, J. H. Maarseveen, H. Hiemstra, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 7380.

⁹¹ S. Kanemasa, S. Takenaka, H. Watanabe, O. Tsuge, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 420.



Esquema 2. 8

En 2013 el grupo de Dumitrescu describió una nueva metodología que permitía llevar a cabo la síntesis del esqueleto de pirroloisoindolina en una única operación sintética. La síntesis implica una reacción multicomponente entre isoquinolina, bromoacetofenonas, acetilenos deficientes de electrones y epoxipropano, que actúa como disolvente y aceptor de protones. El mecanismo de reacción conlleva la generación del iluro de isoquinolina, posterior cicloadición 1,3-dipolar con dipolarófilos acetilénicos y deshidrogenación *in situ* mediante reacción con óxido de propileno. Esta nueva metodología permitió la ampliación del alcance estructural respecto al dipolo, así como un aumento significativo del rendimiento (Esquema 2. 9).⁹²

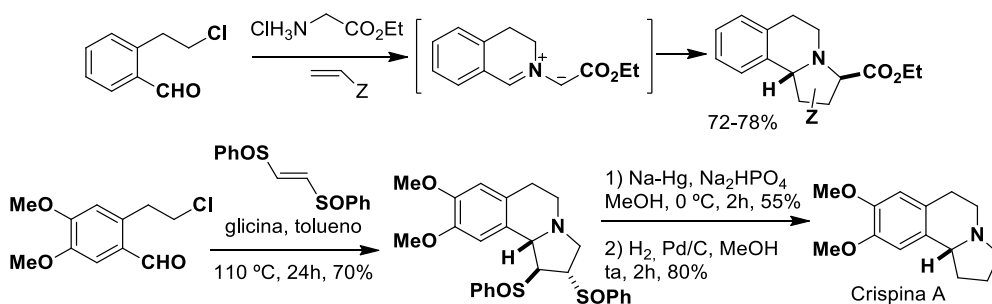


Esquema 2. 9

La segunda estrategia empleada para la preparación de pirroloisoquinolinas mediante cicloadición 1,3-dipolar consiste en llevar a cabo la formación del dipolo vía reacción *N*-alquilación intramolecular del iminoéster correspondiente. La síntesis de la Crispina A, descrita en 2009 por el grupo del Prof. Martin, es un ejemplo destacado de esta aproximación.⁹³ La utilización de *trans*-1,2-bis(fenilsulfonil)etileno como dipolarófilo en la etapa de cicloadición condujo al esqueleto de pirroloisoquinolina con excelente rendimiento (78%). La posterior eliminación reductora simultánea de los grupos sulfonilo (Na-Hg) e hidrogenación del doble enlace resultante condujo al producto natural en una secuencia de cuatro pasos de reacción (Esquema 2. 10).

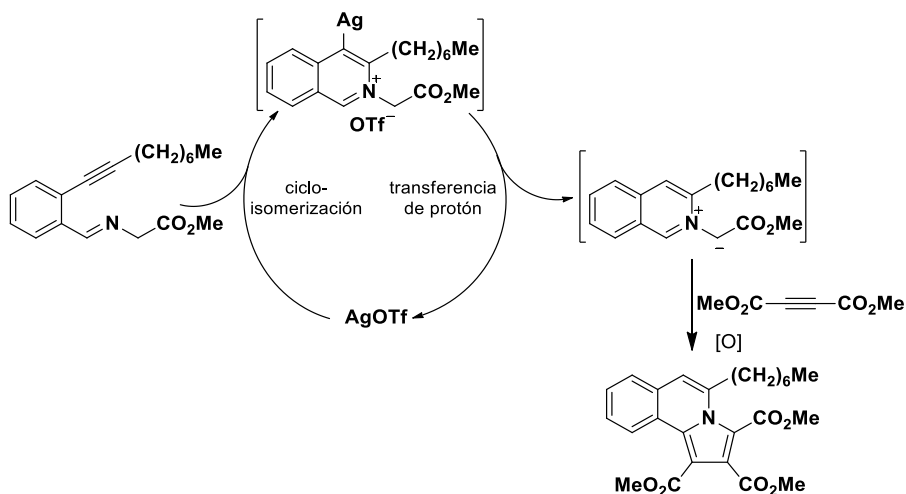
⁹² F. Dumitrescu, E. Georgescu, F. Georgescu, M. Popa, D. Dumitrescu, *Molecules* **2013**, *18*, 2635.

⁹³ I. Coldham, S. Jana, L. Watson, N. G. Martin, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 1674.



Esquema 2. 10

Como alternativa, se ha llevado a cabo la formación del dipolo requerido mediante ciclación 6-*exo* dig de alquiniliminoésteres catalizada por metales de transición. En 2007 el grupo del Prof. Porco describió el primer ejemplo de esta aproximación demostrando que iminoésteres derivados de *orto*-alquinil benzaldehídos daban lugar a iluros de azometino cíclicos utilizando triflato de plata como catalizador. La posterior reacción de cicloadición con dietilacetilendicarboxilato condujo al cicloaducto esperado, que deshidrogena *in situ* formando una pirroloisoquinolina (Esquema 2. 11).⁹⁴



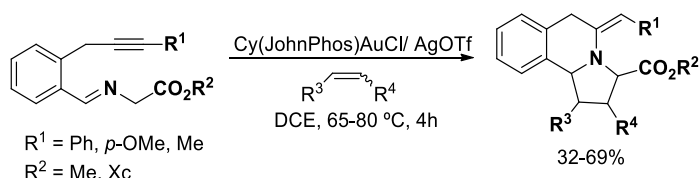
Esquema 2. 11

Más recientemente, el grupo de Sugimoto describió una variante de esta aproximación para la formación de dipolo utilizando una ciclación 6-*exo*-dig de alquiniliminoésteres catalizada por oro (Esquema 2. 12).⁹⁵ En esta aproximación se amplió el alcance estructural de la cicloadición 1,3-dipolar a la utilización de diversos

⁹⁴ S. Su, S. J. A. Porco Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7744.

⁹⁵ K. Sugimoto, Y. Hoshiba, K. Tsuge, Y. Matsuya, *Synthesis* **2016**, *48*, 1855.

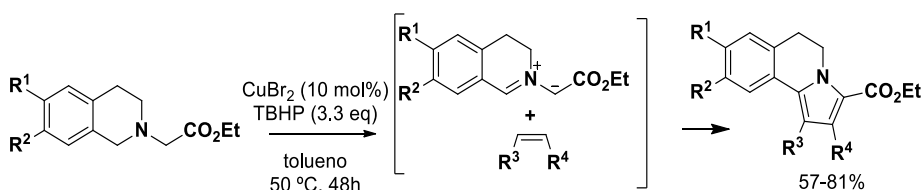
dipolarófilos activados (fenilmaleimida, maleato de dimetilo, acrilato de metilo y vinilsulfona) lo que facilitó la formación de hexahidropirroloisoquinolinas.



Esquema 2. 12

Por último, uno de los métodos más empleados para la formación de iluros de dihidroisoquinolina ha sido la oxidación de la tetrahidroisoquinolina correspondiente, ya sea mediante catálisis metálica o fotocatalítica.

Uno de los ejemplos más representativos de oxidación vía catálisis metálica fue descrito por el grupo de Wang en 2011. La formación del iminoéster se llevó a cabo mediante oxidación de la tetrahidroisoquinolina *N*-alquilada con TBHP empleando Cu^{II} como catalizador. El iluro de azometino resultante reacciona con el dipolarófilo en condiciones térmicas para dar lugar al aducto, que aromatiza en las condiciones de reacción dando lugar a distintas pirroloisoquinolinas con buenos rendimientos (Esquema 2. 13).⁹⁶



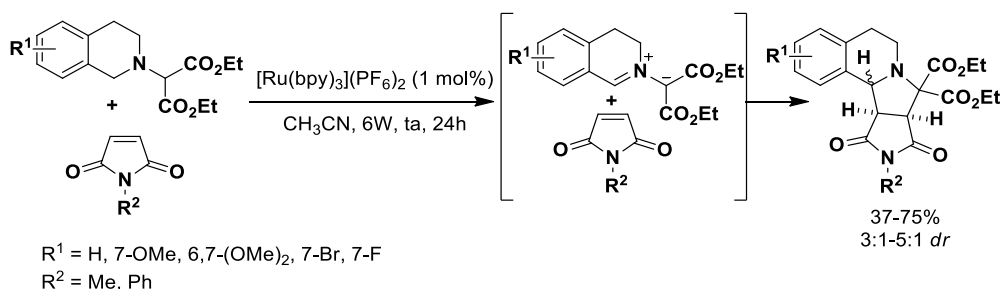
Esquema 2. 13

Existen numerosos ejemplos descritos para llevar a cabo la formación de iluros de azometino mediante oxidación de aminas terciarias bajo fotocatalisis.⁹⁷ Por ejemplo, recientemente el grupo del Prof. Itoh describió la formación de iluros de azometino cíclicos a partir de tetrahidroisoquinolinas *N*-alquiladas utilizando $\text{Ru}(\text{bpy})_3$ como fotocatalizador. La reacción 1,3-dipolar utilizando maleimida condujo a una variedad de tetrahidropirroloisoquinolinas diferentemente sustituidas con moderados

⁹⁶ C. Yu, Y. Zhang, S. Zhang, H. Lic, W. Wang, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 1036.

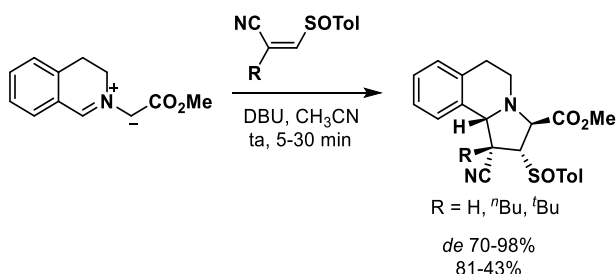
⁹⁷ a) M. Rueping, D. Leonori, T. Poisson *Chem. Commun.* **2011**, 47, 9615. b) Y.-Q. Zou, L.-Q. Lu, L. Fu, N.-J. Zang, J. Rong, J.-R. Chen, W.-J. Xiao, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 7171. c) L. Huang, J. Zhao, *Chem. Commun.* **2013**, 49, 3751.

rendimientos y diastereoselectividades, obteniéndose mayoritariamente el aducto *anti* (Esquema 2. 14).⁹⁸



Esquema 2. 14

Una síntesis diastereoselectiva de pirroloisoquinolinas basada en la utilización de dipolarófilos sulfonilados, fue descrita por García-Ruano y colaboradores en 2011. La reacción entre iluros de isoquinolinio estabilizados y sulfonilacrilonitrilos dio lugar a las pirroloisoquinolinas correspondientes con buenas diastereoselectividades como resultado del excelente control estereoquímico ejercido por el grupo sulfonilo.⁹⁹ (Esquema 2. 15).



Esquema 2. 15

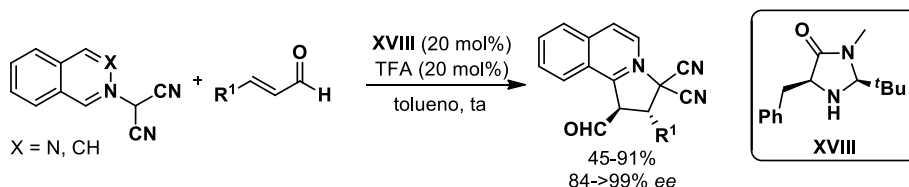
Sin embargo, existen muy pocos precedentes en los que se ha llevado a cabo la síntesis de pirroloisoquinolinas enantioenriquecidas utilizando como etapa clave una cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica.

En 2011 el grupo de investigación del Prof. Vicario describió una de las primeras aproximaciones para la formación de pirroloisoquinolinas enantioenriquecidas mediante reacción 1,3-dipolar organocatalítica asimétrica empleando iluros de isoquinolinio activados con dos grupos ciano. La cicloadición de estos iluros con

⁹⁸ A. Fujiya, E. Tanaka, M. Yamaguchi, N. Tada, A. Itoh, *J. Org. Chem.* **2016**, 81, 7262.

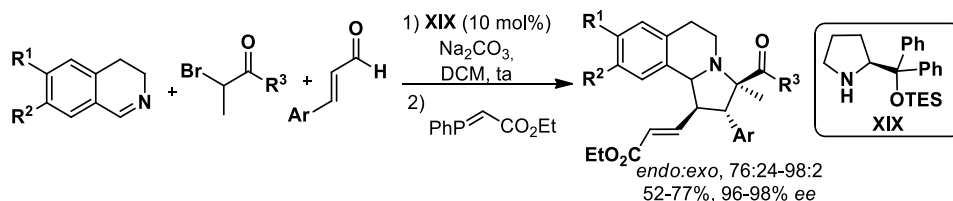
⁹⁹ J. L. García Ruano, A. Fraile, M. R. Martín, G. Gonzalez, C. Fajardo, A. M. Martín-Castro, *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 3296.

aldehídos α,β -insaturados utilizando una imidazolina quiral como organocatalizador, dio lugar a las pirroloisoquinolinas correspondientes con elevada diastereo- y enantioselectividad (Esquema 2. 16).¹⁰⁰



Esquema 2. 16

Posteriormente, el grupo de Jørgensen extendió esta metodología a la utilización de iluros de azometino generados *in situ* a partir de la 3,4-dihidroisoquinolina y α -bromoésteres o bromocetonas.¹⁰¹ La cicloadición con aldehídos α,β -insaturados catalizada por un difenilprolinol quiral dio lugar a una gran variedad de hexahidroisoquinolinas con elevados rendimientos, diastereo y enantioselectividades. Debido a su baja estabilidad los aductos se transformaron *in situ* en los ésteres α,β -insaturados mediante olefinación de Wittig (Esquema 2. 17).



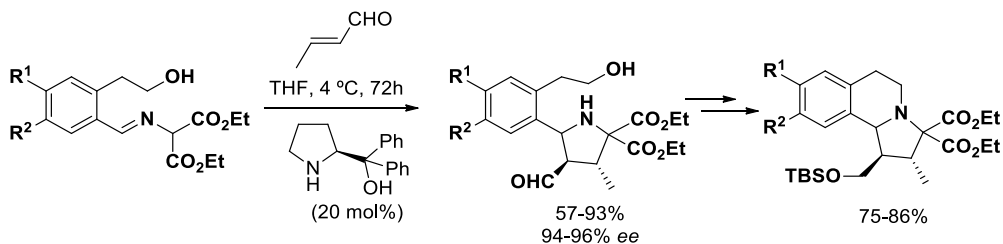
Esquema 2. 17

El grupo del Prof. Vicario describió una variante de esta aproximación para la síntesis de hexahidropirroloisoquinolinas enantioenriquecidas utilizando un iluro de azometino abierto. La cicloadición 1,3-dipolar catalizada por α,α -difetil prolinol transcurrió con buenos rendimientos y excelente enantioselectividad (Esquema 2. 18).¹⁰² La posterior reacción de *N*-alquilación intramolecular dio lugar al producto deseado sin erosión del exceso enantiomérico.

¹⁰⁰ N. Fernández, L. Carrillo, J. L. Vicario, D. Badía, E. Reyes, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 12313.

¹⁰¹ A. Fraile, D. M. Scarpino Schietroma, A. Albrecht, R. L. Davis, K. A. Jørgensen, *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 2773.

¹⁰² A. Iza, I. Ugarriza, U. Uria, E. Reyes, L. Carrillo, J. L. Vicario, *Tetrahedron* **2013**, 69, 8878.

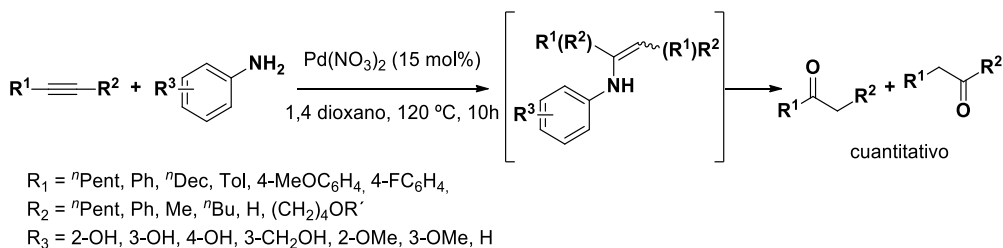


Esquema 2. 18

2.1.3 Antecedentes: reacciones de hidroaminación de alquenos y alquinos

Las reacciones de hidroaminación de alquenos y alquinos catalizadas por metales de transición son un proceso ampliamente documentado en la bibliografía, siendo actualmente uno de los métodos más eficaces para la formación de aminas, iminas o enaminas.¹⁰³

En las últimas décadas se han descrito una amplia variedad de catalizadores capaces de llevar a cabo este tipo de transformaciones. Sin embargo, la mayoría de ellos únicamente proporcionan buenos resultados cuando se utilizan alquinos terminales. En contraposición, existe un número limitado de complejos metálicos que ofrecen buenos resultados para la reacción de hidroaminación de alquinos internos. Uno de los metales más versátiles para dar esta transformación es el paladio, debido a que permite llevar a cabo la reacción en condiciones muy suaves. En 2002 el grupo de Yamamoto describió uno de los ejemplos más relevantes de este tipo de procesos, donde se llevó a cabo la hidroaminación intermolecular de alquinos internos catalizada por $\text{Pd}(\text{NO}_3)_2$ (Esquema 2. 19).¹⁰⁴ La reacción transcurrió con muy buenos rendimientos, pero con pobre regioselectividad.

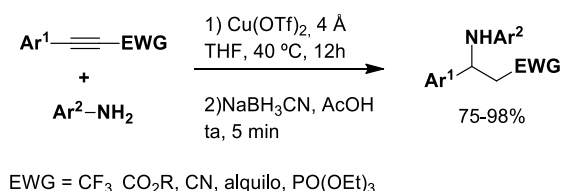


Esquema 2. 19

¹⁰³ F. Pohlki, S. Doye, *Chem. Soc. Rev.* **2003**, 32, 104.

¹⁰⁴ T. Shimada, Y. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 12670.

Los sistemas catalíticos basados en complejos de cobre¹⁰⁵ han demostrado gran efectividad y compatibilidad estructural. Kawatsura y colaboradores describieron en 2016 la hidroaminación intermolecular regioselectiva de alquinos internos deficientes en electrones con aminas, catalizada por Cu(OTf)₂ (Esquema 2. 20).¹⁰⁶ Debido a su inestabilidad las iminas resultantes fueron reducidas *in situ*, dando lugar con buen rendimiento a una amplia batería de aminas con diferente sustitución y total regiocontrol.



Esquema 2. 20

En los últimos años los complejos de oro¹⁰⁷ han adquirido gran relevancia en este tipo de transformaciones. Los primeros ejemplos en los que se ha estudiado la hidroaminación de alquinos terminales catalizada por complejos de oro están limitados al uso de aminas primarias. Recientemente han aparecido los primeros ejemplos en los que se llevan a cabo hidroaminaciones de alquinos terminales con aminas secundarias.

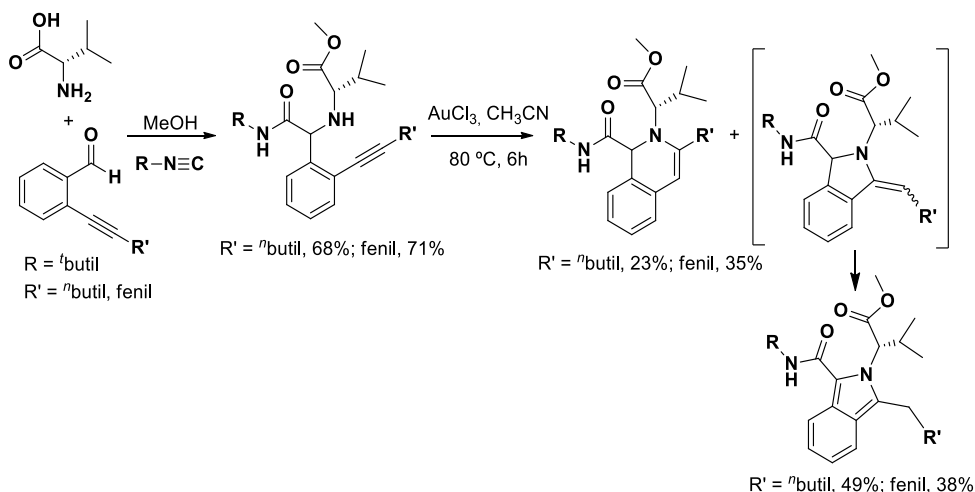
En 2006 se publicó una síntesis de isoindoles y dihidroisoquinolinas empleando como etapa clave una hidroaminación intramolecular catalizada por tricloruro de oro.¹⁰⁸ El producto de partida se preparó mediante reacción de Ugi tetracomponente, entre la L-Valina, un *orto* alquinil benzaldehído, el isocianato correspondiente y metanol. La hidroaminación catalizada por tricloruro de oro dio lugar a una mezcla de regioisómeros correspondientes a los productos resultantes de las ciclaciones 5-*exo* y 6-*endo* (Esquema 2. 21).

¹⁰⁵ Hidroaminación intermolecular: S. Gupta, P. K. Agarwal, M. Saifuddin, B. Kundu, *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 5752. Hidroaminación intramolecular: D.-S. Chen, M.-M. Zhang, Y.-L. Li, Y. Liu, X.-S. Wang, *Tetrahedron.* **2014**, 70, 2889.

¹⁰⁶ T. Ishikawa, T. Sonehara, M. Minakawa, M. Kawatsura, *Org. Lett.* **2016**, 18, 1422.

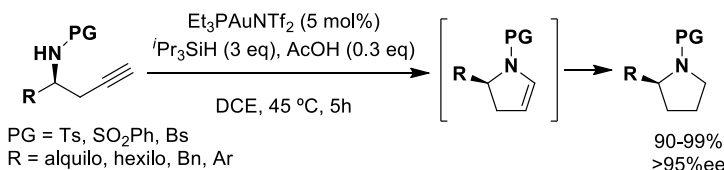
¹⁰⁷ E. Mizushima, T. Hayashi, M. Tanaka, *Org. Lett.* **2003**, 5, 3349.

¹⁰⁸ D. Kadzimirsz, D. Hildebrandt, K. Merz, G. Dyker, *Chem. Commun.* **2006**, 661.



Esquema 2. 21

Años más tarde, el grupo de Ye desarrolló la primera síntesis de pirrolidinas a partir de homopropargil sulfonamidas enantioenriquecidas¹⁰⁹ mediante una secuencia de cicloisomerización/hidrogenación catalizada por oro. Las correspondientes 2-alkil o 2-arilpirrolidinas se obtuvieron con excelentes rendimientos y enantioselectividades (Esquema 2. 22).



Esquema 2. 22

Por último, cabe destacar que sistemas catalíticos basados en Rh,¹¹⁰ Ni,¹¹¹ y Ag¹¹² también han proporcionado buenos resultados en este tipo de procesos.

¹⁰⁹ Y. Yu, C. Shu, T.-D. Tan, L. Li, S. Rafique, L.-W. Ye, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 5178.

¹¹⁰ Q. A. Chen, Z. Chen, V. M. Dong, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 8392.

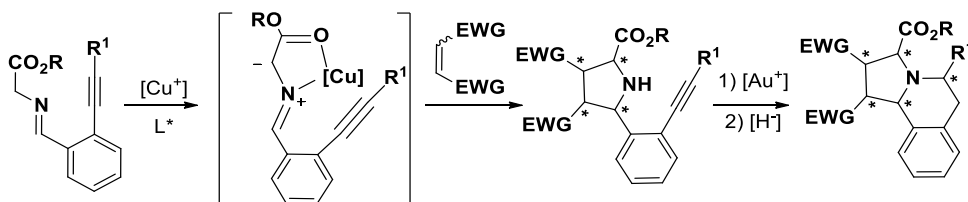
¹¹¹ A. Reyes-Sánchez, I. García-Ventura, J. García, *DaltonTrans.* **2014**, *43*, 1762.

¹¹² a) N. Lingaiah, N. S. Babu, K. M. Reddy, P. S. S. Prasad, I. Suryanarayana, *Chem. Commun.* **2007**, 278. b) H. Cao, X. Wang, H. Jiang, Q. Zhu, M. Zhang, H. Liu, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 11623.

2.2 Planteamiento y objetivos

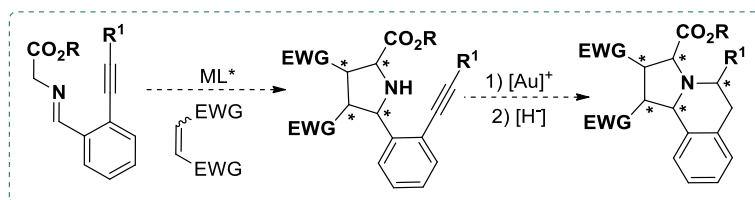
Teniendo presentes estos antecedentes y aprovechando la experiencia previa de nuestro grupo de investigación en la cicloadición 1,3-dipolar asimétrica con iluros de azometino catalizada por metales de transición, nos propusimos como primer objetivo de esta Tesis Doctoral el desarrollo de un nuevo método de síntesis enantioselectiva de pirroloisoquinolinas basado en este tipo de reacción asimétrica.

Considerando que la excelente enantioselectividad obtenida en estas reacciones reside en la formación de un metalacido de cinco miembros producido por la coordinación del complejo metálico quiral con el iluro de azometino, nos planteamos una secuencia sintética en dos etapas catalizadas por metales de transición: una inicial cicloadición 1,3-dipolar enantioselectiva con un iluro de azometino portador de un resto alquínico (catalizada por cobre), seguida de la posterior reacción de hidroaminación catalizada por oro (Esquema 2. 23).



Esquema 2. 23

En primer lugar, se abordará la viabilidad de esta metodología empleando un sustrato modelo, modificando las condiciones de reacción hasta encontrar las que permitan obtener los productos deseados con buen rendimiento, diastereoselectividad y enantioselectividad. Seguidamente se optimizarán las condiciones de la reacción de hidroaminación intramolecular para generar el esqueleto de pirroloisoquinolina (Esquema 2. 24). Posteriormente se llevará a cabo un estudio de la generalidad estructural de la secuencia sintética utilizando diferentes iluros de azometino y olefinas activadas.



Esquema 2. 24

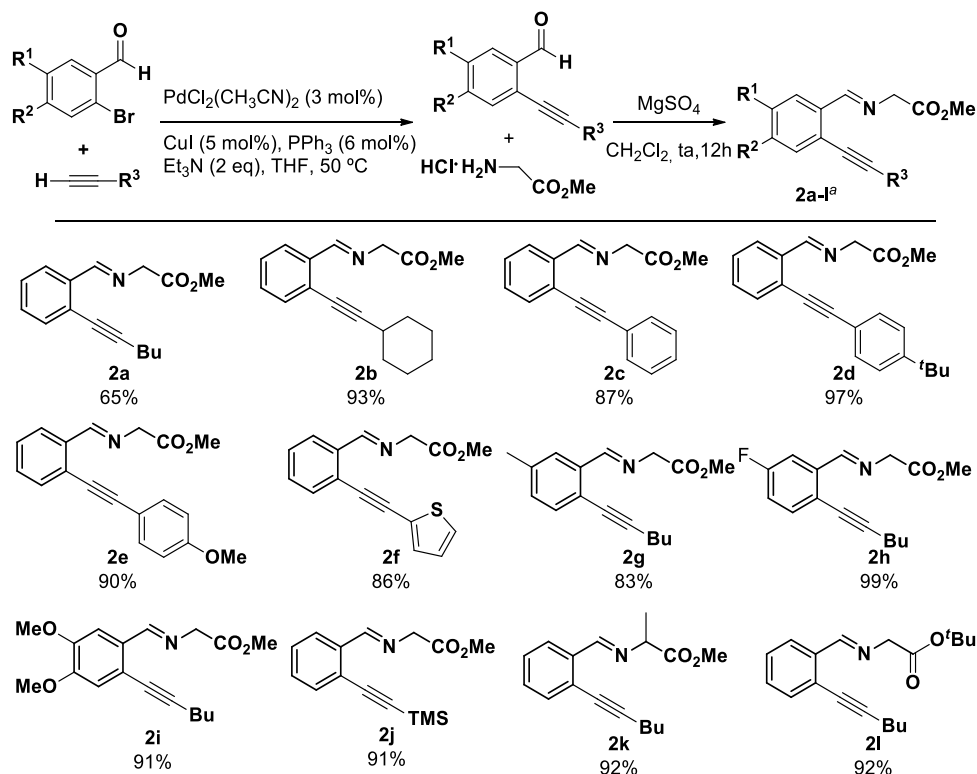
2.3 Cicloadición 1,3-dipolar

2.3.1 Síntesis de los iminoésteres de partida

Para evaluar la generalidad estructural de la reacción se preparó una amplia gama de iminoésteres de diferente naturaleza estérica y electrónica. Los iminoésteres **2a-l** se sintetizaron en dos pasos. En primer lugar, se realizó una reacción de Sonogashira entre un *orto* bromobenzaldehído y el alquino terminal correspondiente. El acoplamiento se llevó a cabo utilizando condiciones estándar [(PdCl₂(CH₃CN)₂ (3 mol%), CuI (5 mol%), PPh₃ (6 mol%), Et₃N (2 eq) en THF a 50 °C] dando lugar a los aldehídos correspondientes con excelentes rendimientos, independientemente de la naturaleza electrónica y estérica de los sustituyentes presentes en el anillo aromático y en el alquino.¹¹³

A continuación, se realizó la formación de la imina mediante condensación del aldehído con glicinato de metilo en presencia de un agente desecante (Esquema 2. 25). Las iminas se obtuvieron con rendimientos globales del 65-99%. Como es habitual, estas iminas son lábiles y no pueden purificarse por cromatografía en columna. Una vez aisladas deben emplearse a la mayor brevedad posible en la reacción de cicloadición o pueden conservarse en el congelador a -20 °C durante varios días.

¹¹³ a) P. C. Too, S. Chiba, *Chem. Commun.* **2012**, 48, 7634. b) A. K. Verma, D. Choudhary, R. K. Saunthwal, V. Rustagi, M. Patel, R. K. Tiwari, *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 6657. c) J. H. Park, S. V. Bhilare, S. W. Youn, *Org. Lett.* **2011**, 13, 2228. d) J. Wang, K. Huang, L. Liu, W. Chang, J. Li, *Tetrahedron Lett.* **2015**, 56, 2659.



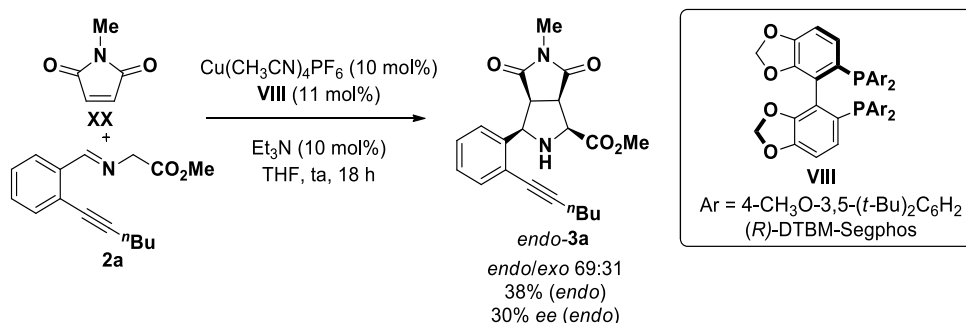
^aRendimiento del crudo de reacción

Esquema 2. 25

2.3.2 Cicloadición 1,3-dipolar. Optimización de las condiciones de reacción

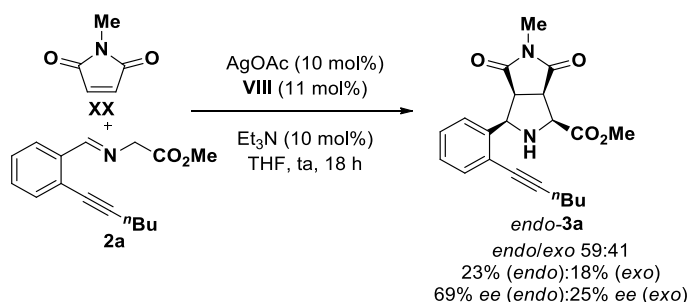
En primer lugar, para comprobar la viabilidad de nuestra hipótesis inicial, elegimos como proceso modelo la cicloadición entre el iminoéster **2a** y *N*-metilmaleimida (**XX**). Como punto de partida empleamos condiciones de reacción previamente puestas a punto por nuestro grupo de investigación que nos habían proporcionado excelentes resultados en procesos referibles: $[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4]\text{PF}_6$ como fuente metálica, DTBM-Segphos **VIII** como ligando quiral, Et_3N como base y THF como disolvente.⁵⁸ Al llevar a cabo la reacción se obtuvo una mezcla de diastereoisómeros en una proporción *endo/exo* 69:31, siendo el exceso enantiomérico del diastereoisómero mayoritario *endo* del 30% (Esquema 2. 26).

⁵⁸ A. Pascual-Escudero, A. Cózar, F. P. Cossío, J. Adrio, J. C. Carretero, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 15334.



Esquema 2. 26

Al cambiar la fuente metálica por AgOAc, complejo que junto con los de cobre (I) han sido los catalizadores más utilizados en este tipo de procesos, la reacción tuvo lugar con buen rendimiento pero con menor endoselectividad (*endo/exo* 41: 59). Tras su separación cromatográfica (23% y 18%, respectivamente) los excesos enantioméricos obtenidos fueron del 69% *ee endo* y 25% *exo* (Esquema 2. 27).



Esquema 2. 27

A continuación, con objeto de aumentar la diastereoselectividad y enantioselectividad se estudiaron diferentes ligandos quirales, habituales en cicloadiciones 1,3-dipolares, en la reacción catalizada tanto por Cu(CH₃CN)₄PF₆ como por AgOAc.

Cuando se empleó el ligando bidentado Di^{*t*}BuMeOBpheap **XXI**¹¹⁴ se obtuvieron mezclas de diastereoisómeros con bajo rendimiento, pero con muy buenos excesos enantioméricos para el diastereoisómero mayoritario *endo* (entradas 1 y 2, Tabla 2. 1). Al llevar a cabo la reacción con el ligando de tipo ferrocénico, (*R*)-Walphos **XII**,¹¹⁵

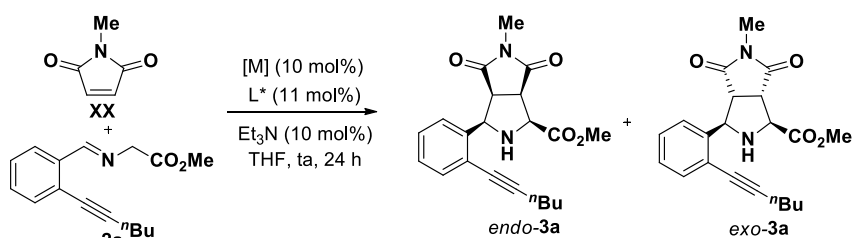
¹¹⁴ a) Q.-H. Lia, Z.-Y. Xuea, H.-Y. Taoa, C.-J. Wang, *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 3650. b) Q.-H. Li, T.-L. Liu, L. Wei, X. Zhou, H.-Y. Tao, C.-J. Wang, *Chem. Commun.* **2013**, 49, 9642.

¹¹⁵ A. Pascual-Escudero, M. González-Esguevillas, S. Padilla, J. Adrio, J. C. Carretero, *Org Lett.* **2014**, 16, 2228.

se obtuvieron resultados similares (entradas 3 y 4, Tabla 2. 1). Empleando el ligando (*R*)-BTfM-Garphos **X**¹¹⁶ en combinación con Cu(CH₃CN)₄PF₆ se consiguió un total diastereocontrol *endo*, con moderado rendimiento y muy buen exceso enantiomérico (50% rdto., 90% *ee*, entrada 5, Tabla 2. 1). Sin embargo, al emplear AgOAc como fuente metálica el exceso enantiomérico (tilde) disminuyó al 12% (entrada 6, Tabla 2. 1). Por último, se estudió el empleo de la bisoxazolina quiral **XI**,⁶² observándose la formación del aducto *endo* con pobre rendimiento y exceso enantiomérico en ambas reacciones catalizadas por cobre y plata (entradas 7 y 8, Tabla 2. 1).

Cuando se utilizó el ligando (*R*)-Fesulphos **1**¹¹⁷ y Cu(CH₃CN)₄PF₆ como fuente metálica, se obtuvo únicamente el aducto *endo* con un excelente exceso enantiomérico (98% *ee*) y moderado rendimiento (56%, entrada 9, Tabla 2. 1). Por otra parte, al emplear AgOAc se mantuvo la excelente selectividad *endo*, con un ligero descenso de la enantioselectividad (88% *ee*) pero un mayor rendimiento (70%, entrada 10, Tabla 2. 1).

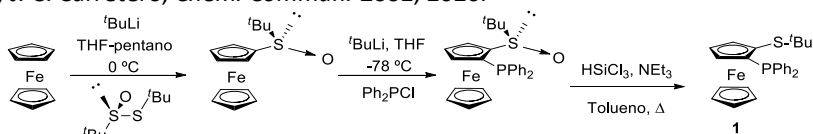
Tabla 2. 1: Efecto de la sal metálica y del ligando



¹¹⁶ M. González-Esguevillas, A. Pascual-Escudero, J. Adrio, J. C. Carretero, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 4561.

⁶² S. Padilla, R. Tejero, J. Adrio, J. C. Carretero, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5608.

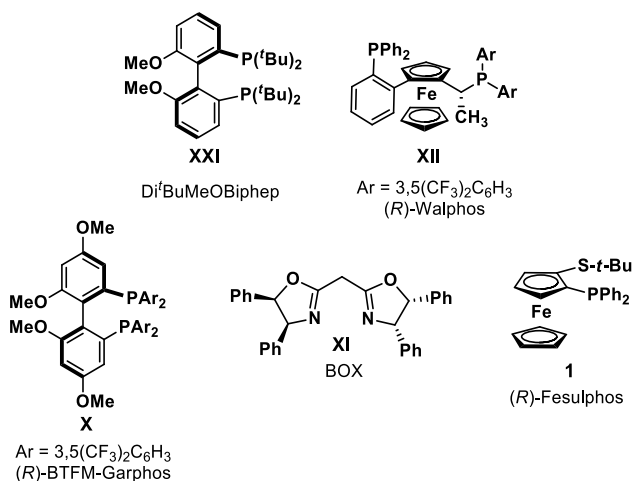
¹¹⁷ Síntesis del ligando (*R*)-Fesulphos (**1**): Nuestro grupo de investigación desarrolló un método para la síntesis del ligando (*R*)-Fesulphos a partir de ferroceno. Este método consiste en una secuencia sintética de tres etapas: sulfinilación asimétrica del anión litiado del ferroceno, reacción de *orto*-fosinilación diastereoselectiva dirigida por el grupo sulfinilo y reducción del sulfóxido al correspondiente tioéter. a) J. Priego, O. García Mancheño, S. Cabrera, J. C. Carretero, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1346. b) J. Priego, O. García Mancheño, S. Cabrera, J. C. Carretero, *Chem. Commun.* **2001**, 2026.



Entrada	Sal Metálica	Ligando quiral	<i>endo</i> : <i>exo</i> ^a	Rdto. ^b	<i>ee</i> (<i>endo</i> : <i>exo</i>) ^c
1	CuPF ₆ ^[d]	Di ^t BuMeOBpheap	53: 47	25%: 19%	98%: 5%
2	AgOAc	Di ^t BuMeOBpheap	70: 30	20%: 2%	84%: 6%
3	CuPF ₆ ^[d]	(<i>R</i>)-Walpos	67: 33	31%: 3%	93%: 5%
4	AgOAc	(<i>R</i>)-Walpos	80: 20	50%: 2%	87%: 20%
5	CuPF ₆ ^[d]	(<i>R</i>)-Garpos	≥95: <5	50%: -	90% ^[e]
6	AgOAc	(<i>R</i>)-Garpos	90: 10	60%: -	12% ^[e]
7	CuPF ₆ ^[d]	BOX	≥95: <5	34%: -	15% ^[e]
8	AgOAc	BOX	≥95: <5	20%: -	4% ^[e]
9	CuPF ₆ ^[d]	(<i>R</i>)-Fesulpos	≥95: <5	56%: -	98% ^[e]
10	AgOAc	(<i>R</i>)-Fesulpos	≥95: <5	70%: -	88% ^[e]

^aDeterminado por ¹H-RMN del crudo de reacción. ^bRendimiento tras columna cromatográfica.

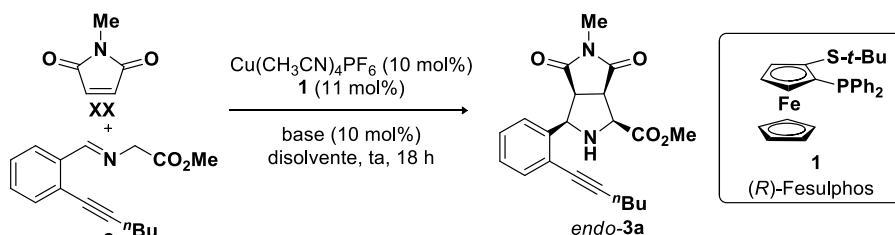
^cDeterminado por HPLC. ^dCuPF₆ = Cu(CH₃CN)₄PF₆. ^e*ee endo-3a*.



A continuación, para intentar mejorar el rendimiento obtenido en la reacción catalizada por el complejo metálico Cu^I/(*R*)-Fesulpos, se estudiaron otras variables de la reacción tales como el disolvente y base empleados (Tabla 2.2). Al utilizar tolueno en lugar de THF se observó una disminución en el rendimiento manteniéndose niveles similares de diastereo y enantioselectividad (entrada 1, Tabla 2.2). El empleo de diclorometano dio lugar a un notable descenso del exceso enantiomérico (76% *ee*, entrada 2, Tabla 2.2). Al llevar a cabo la reacción con otras

bases de distinta naturaleza (DBU, KO^tBu y Cs_2CO_3) no se observaron mejoras en el rendimiento de la reacción (entradas 3-5, Tabla 2.2).

Tabla 2.2: Efecto del disolvente, base, fuente de cobre y carga catalítica



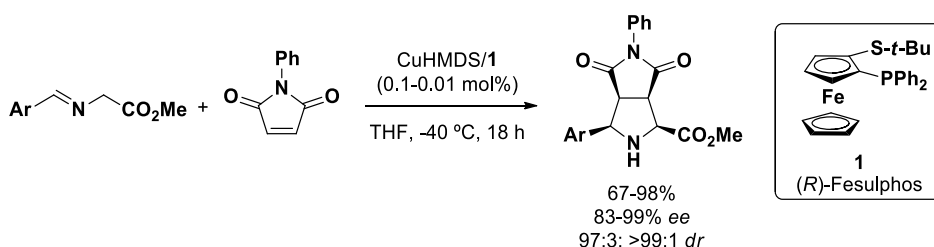
Entrada	Base	Disolvente	<i>endo</i> : <i>exo</i> ^a	Rdto. ^b	<i>ee</i> (<i>endo</i>) ^c
1	Et_3N	Tolueno	≥ 95 : <5	35%	93%
2	Et_3N	CH_2Cl_2	≥ 95 : <5	38%	76%
3	DBU	THF	≥ 95 : <5	49%	77%
4	KO^tBu	THF	90: 10	56%	90%
5	Cs_2CO_3	THF	≥ 95 : <5	55%	98%

^aDeterminado por ^1H -RMN del crudo de reacción. ^bRendimiento tras columna cromatográfica de *endo*-**3a**. ^cDeterminado por HPLC.

El grupo de Kobayashi publicó en 2011 que los sistemas catalíticos formados a partir de amiduros metálicos (CuHMDS o AgHMDS) son muy activos en la reacción de cicloadición 1,3-dipolar entre iminofosfonatos y olefinas activadas. Concretamente el complejo quiral formado por AgHMDS y el ligando (*R*)-DTBM-Segphos (**VIII**) dio lugar a las pirrolidinas correspondientes con muy alta *endo*-diastereoselectividad, muy buenos rendimientos y excelente exceso enantiomérico.¹¹⁸ En 2016, mientras estábamos llevando a cabo la optimización de esta reacción, el mismo grupo de investigación describió que el sistema catalítico $\text{CuHMDS}/(\text{R})$ -Fesulphos proporcionaba excelentes resultados en la reacción 1,3-dipolar catalítica asimétrica con iluros de azometino derivados de iminoésteres. Se obtuvieron excelentes

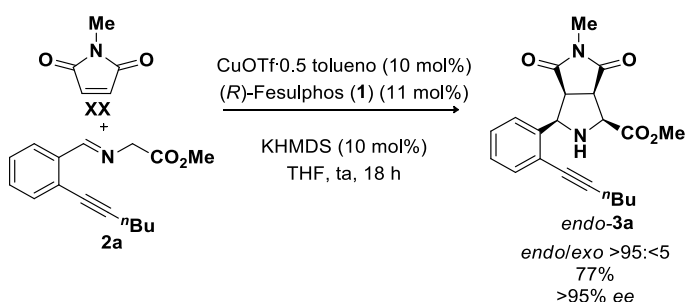
¹¹⁸ Y. Yamashita, T. Imaizumi, S. Kobayashi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 4893.

rendimientos, diastereo y enantioselectividades incluso utilizando cargas catalíticas excepcionalmente bajas (0.1%) (Esquema 2. 28).¹¹⁹



Esquema 2. 28 (Kobayashi *et al. Beilstein J. Org. Chem.* **2016**, *12*, 1447.)

Afortunadamente, al aplicar las condiciones de Kobayashi a nuestra reacción modelo se obtuvo un incremento del rendimiento hasta el 77%, conservando la excelente diastereoselectividad y enantioselectividad (>95% ee, Esquema 2. 29). Sin embargo, al disminuir la carga catalítica hasta el 5 mol% se observó una disminución significativa tanto del rendimiento (59%) como del exceso enantiomérico (88% ee).



Esquema 2. 29

2.3.3 Asignación configuracional de los aductos *endo* y *exo*

La asignación configuracional de los diastereoisómeros *endo-3a* y *exo-3a* se realizó mediante un estudio de RMN. La constante de acoplamiento entre los protones H²-H³ es un valor diagnóstico eficaz para la asignación configuracional de pirrolidinas, ya que está bien establecido en la bibliografía que cuando los protones en posiciones H² y H³ se encuentran en disposición *cis* el valor absoluto de la constante de

¹¹⁹ Y. Yamashita, S. Yoshimoto, M. J. Dutton, S. Kobayashi, *Beilstein J. Org. Chem.* **2016**, *12*, 1447.

acoplamiento es siempre más alto que cuando se encuentran en posición *trans* (Figura 2. 2).¹²⁰

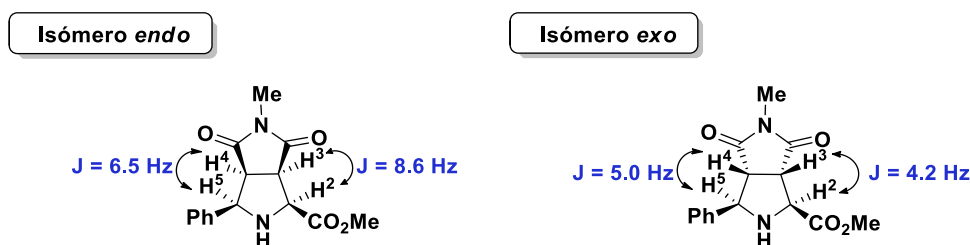


Figura 2. 2

En el espectro de ^1H -RMN del isómero mayoritario obtenido en la cicloadición 1,3-dipolar se observó que el valor de la constante de acoplamiento entre H^2 y H^3 es alto (8.3 Hz) por lo que asignamos tentativamente la configuración relativa de estos protones como *cis*, lo que indicaría que el aducto mayoritario correspondería a la aproximación *endo*.¹²¹ Efectivamente, al estudiar las constantes de acoplamiento entre H^2 y H^3 del aducto minoritario comprobamos que esta era sustancialmente menor (3.00 Hz), asignable por tanto al diastereómero *exo* con ambos hidrógenos en configuración relativa *trans*.

Para confirmar esta asignación analizamos igualmente los experimentos de efecto nOe. Al irradiar sobre el protón H^2 en el aducto mayoritario *endo-3a*, observamos una correlación de 3.79% entre H^2 y H^3 , valor considerablemente alto, lo que sugiere que están próximos en el espacio y por lo tanto en configuración relativa *cis*. Cuando estudiamos el aducto minoritario *exo-3a*, al irradiar en H^2 observamos una correlación mucho menor (1.39%) entre H^2 y H^3 lo que confirmaría que ambos se disponen en configuración *trans* (Figura 2. 5).

¹²⁰ Para el isómero *endo*, véase: S. Cabrera, R. G. Arrayás, B. Martín-Matute, F. P. Cossío, J. C. Carretero, *Tetrahedron*, **2007** 63, 6587. Para el isómero *exo*: Y. Oderaotoshi, W. Cheng, S. Fujitomi, Y. Kasano, S. Minakata, M. Komatsu, *Org. Lett.* **2003**, 26, 5043.

¹²¹ La configuración *endo* se refiere a la disposición relativa *cis* del grupo éster respecto al sustituyente en posición C-4 de la pirrolidina; la configuración *exo* se refiere a la disposición relativa *trans* de los mismos.

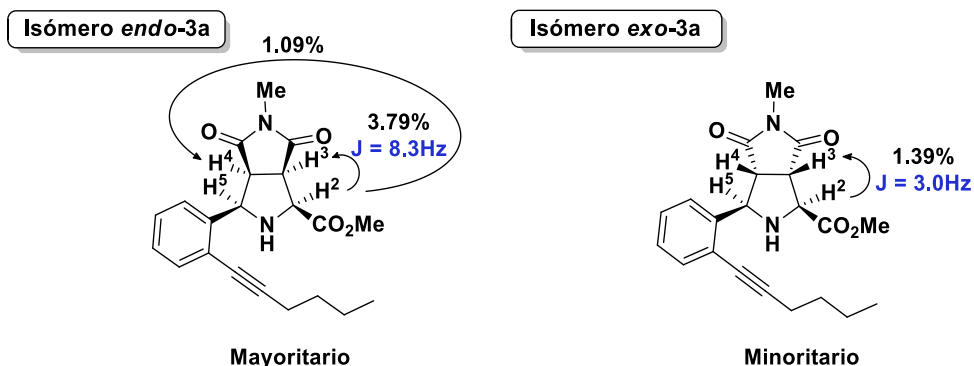
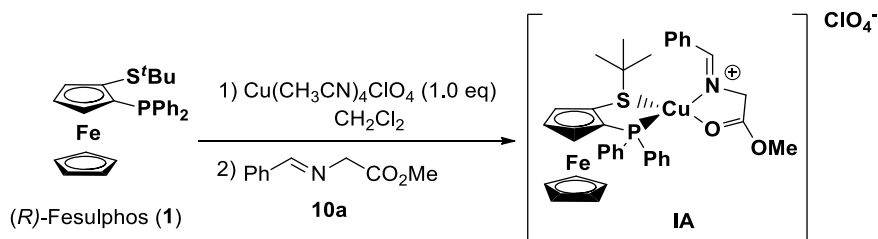


Figura 2. 3

Estos resultados concuerdan totalmente con la completa *endo* selectividad descrita previamente por nuestro grupo de investigación en la cicloadición de iminoésteres con *N*-metilmaleimida al emplear el sistema catalítico $\text{Cu}^{\text{I}}/(\text{R})\text{-Fesulphos}$.¹²²

Con el fin de obtener información mecanística sobre el origen de la elevada diastereo y enantioselectividad obtenidas en las reacciones de cicloadición de α -iminoésteres en presencia de complejos $\text{Cu}^{\text{I}}/(\text{R})\text{-Fesulphos}$, nuestro grupo de investigación realizó en 2007 el aislamiento y análisis estructural del complejo $(\text{R})\text{-Fesulphos-Cu}^{\text{I}}\text{-}\alpha$ -iminoéster **IA**, cuyo metalodipolo actúa como especie activa en la reacción.¹²³ Este complejo se forma como único producto mediante el tratamiento del ligando $(\text{R})\text{-Fesulphos}$ (**1**) con $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{ClO}_4$ y posterior adición del α -iminoéster **10a** en diclorometano a temperatura ambiente, aislándose como un sólido amarillo estable (Esquema 2. 30). La estructura de este complejo fue determinada tentativamente mediante experimentos de RMN.



Esquema 2. 30

¹²² S. Cabrera, R. Gómez-Arrayás, J. C. Carretero, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16394.

¹²³ S. Cabrera, R. G. Arrayás, B. Martín-Matute, F. P. Cossío, Juan C. Carretero, *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 6587.

Adicionalmente, cálculos computacionales empleando métodos DFT (B3LYP), llevados a cabo por el Prof. Fernando Cossío pusieron de manifiesto que el iluro de azometino derivado del complejo **IA**, con geometría tetraédrica distorsionada en el átomo de cobre, es el complejo netamente más estable. Nótese que en dicho complejo el ligando quiral (*R*)-Fesulphos **1** actúa como un ligando bidentado, siendo los átomos de P y S los puntos de coordinación. Dichos cálculos computacionales mostraron que el otro complejo posible **IB** es 3.6 kcal/mol menos estable (Figura 2. 4).

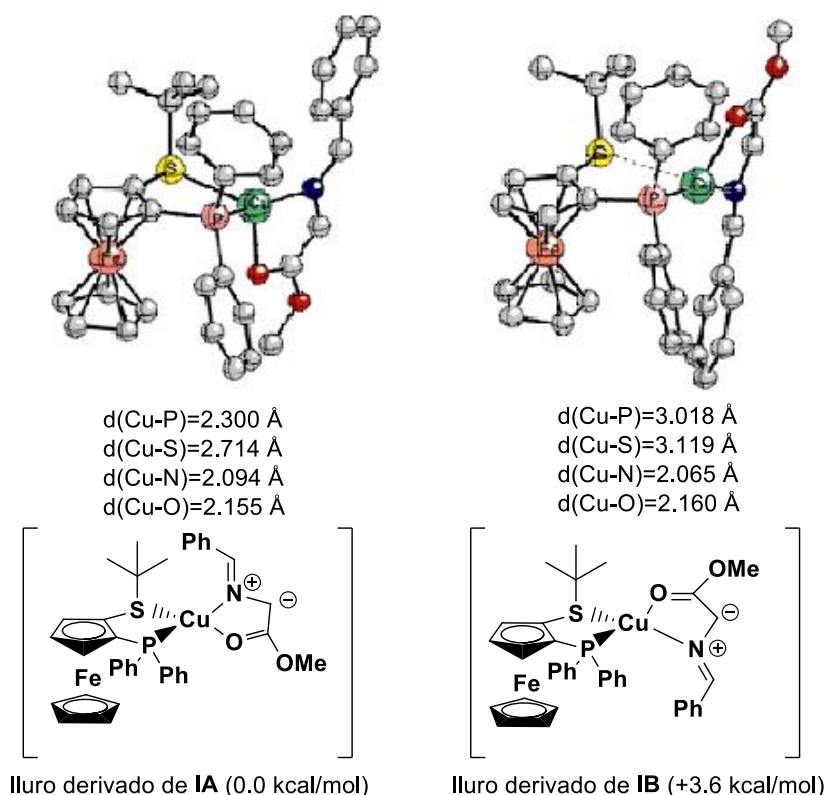
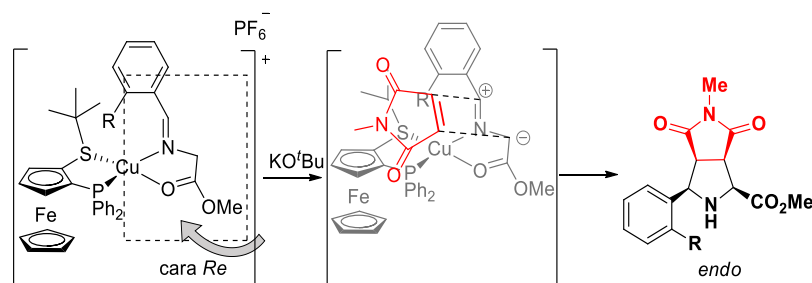


Figura 2. 4

En el iluro de azometino derivado del complejo **IA** la elevada congestión estérica que ejerce el grupo *terc*-butilo unido al átomo de azufre bloquea eficazmente la aproximación del alqueno por la cara *Si* del enlace C=N en el metalodipolo. Así, la cicloadición más favorable tendría lugar por la cara accesible *Re* del metalodipolo, lo que permite explicar la elevada enantioselectividad observada en el proceso (Esquema 2. 31).

Por lo tanto, en concordancia con estos resultados, en nuestro caso la aproximación del dipolarófilo (*N*-metilmaleimida) se produciría por la cara *Re* menos impedida y daría lugar a la pirrolidina de configuración 1*S*, 3*R*, 3*aS*, 6*aR*.¹²⁴



Esquema 2. 31

2.4 Estudio y optimización de la reacción de hidroaminación

Una vez optimizadas las condiciones de la reacción 1,3-dipolar catalítica asimétrica, el siguiente reto a resolver para alcanzar nuestro objetivo sería la formación del segundo ciclo mediante una reacción de hidroaminación intramolecular entre la amina secundaria y el alquino.

Como se expuso anteriormente en la introducción de este capítulo, se han descrito un gran número de catalizadores para la reacción de hidroaminación entre alquinos internos y aminas secundarias. En vista de estos antecedentes, en primer lugar, decidimos emplear una sal de cobre (II) como catalizador.¹²⁵ Sin embargo, no obtuvimos el producto deseado, recuperándose el producto de partida inalterado a temperatura ambiente o una mezcla compleja de reacción a 40 °C (entradas 1 y 2, Tabla 2. 3). A continuación, llevamos a cabo la reacción empleando un complejo de Au^I catiónico como catalizador, formado mediante reacción de PPh₃AuCl con antimoniato de plata en tolueno. Lamentablemente, ni a temperatura ambiente ni a 60 °C (entradas 3 y 4, Tabla 2. 3) se observó la formación del producto deseado en los espectros de ¹H-RMN de los crudos de reacción. La adición de un ácido fosfórico como aditivo¹²⁶ tampoco condujo a la formación del producto deseado (entrada 5, Tabla 2. 3). Afortunadamente la utilización del complejo [JohnPhosAu(MeCN)]SbF₆, disponible comercialmente,¹²⁷ dio lugar al producto de ciclación 6-*exo* como único

¹²⁴ S. Cabrera, R. Gómez-Arrayás, J. C. Carretero, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16394.

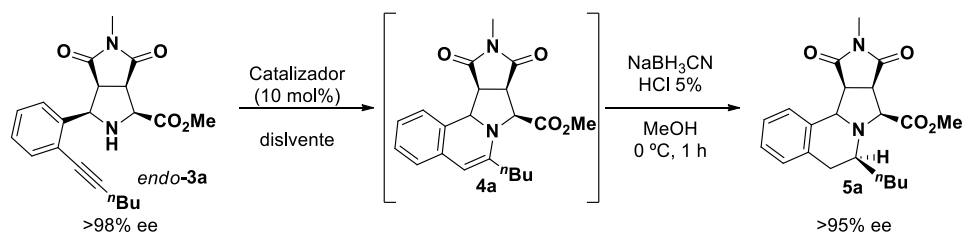
¹²⁵ Z. Zhang, D. C. Leitch, M. Lu, B. O. Patrick, L. L. Schafer, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 1012.

¹²⁶ Z. Han, H. Xiao, X. Chen, L. Gong, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 9182.

¹²⁷ a) C. Nieto-Oberhuber, S. López, A. Echavarren, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6178. b) C. Nieto-Oberhuber, S. López, M. P. Muñoz, D. J. Cárdenas, E. Buñuel, C. Nevado, A. Echavarren,

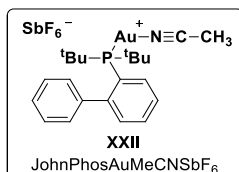
isómero. Esta regioselectividad concuerda con los resultados recogidos en la bibliografía.¹²⁸ Sin embargo, no fue posible la purificación cromatográfica debido a la inestabilidad en gel de sílice de la enamina tetracíclica **4a**, por lo que se transformó en la tetrahidroisoquinolina **5a** mediante su reducción *in situ* con NaBH₃CN en condiciones ácidas (HCl 5%, MeOH). La reducción fue completamente diastereoselectiva, obteniéndose la pirroloisoquinolina **5a** resultado del ataque del hidruro por la cara menos impedida de la estructura tetracíclica, con un rendimiento global del 65% y sin pérdida de exceso enantiomérico (entrada 6, Tabla 2. 3).

Tabla 2. 3: Estudio y optimización de la reacción de hidroaminación



Entrada	Catalizador	Disolvente	Temperatura	Rendimiento ^a
1	Cu(OTf) ₂	THF	25 °C	No reacción
2	Cu(OTf) ₂	THF	40 °C	Descomposición
3	PPh ₃ AuCl/AgSbF ₆	Tolueno	25 °C	No reacción
4	PPh ₃ AuCl/AgSbF ₆	Tolueno	60 °C	Descomposición
5	PPh ₃ AuCl/AgSbF ₆ + ácido fosfórico	Tolueno	25 °C	Descomposición
6	JohnPhosAuMeCNSbF ₆ XXII	CH ₂ Cl ₂	25 °C	65%

^aRendimiento de **5a** tras columna cromatográfica.



Angew. Chem. Int. Ed. **2005**, *44*, 6146. c) J. C. Timmerman, S. Laulhe, R. A. Widenhofer, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 1466.

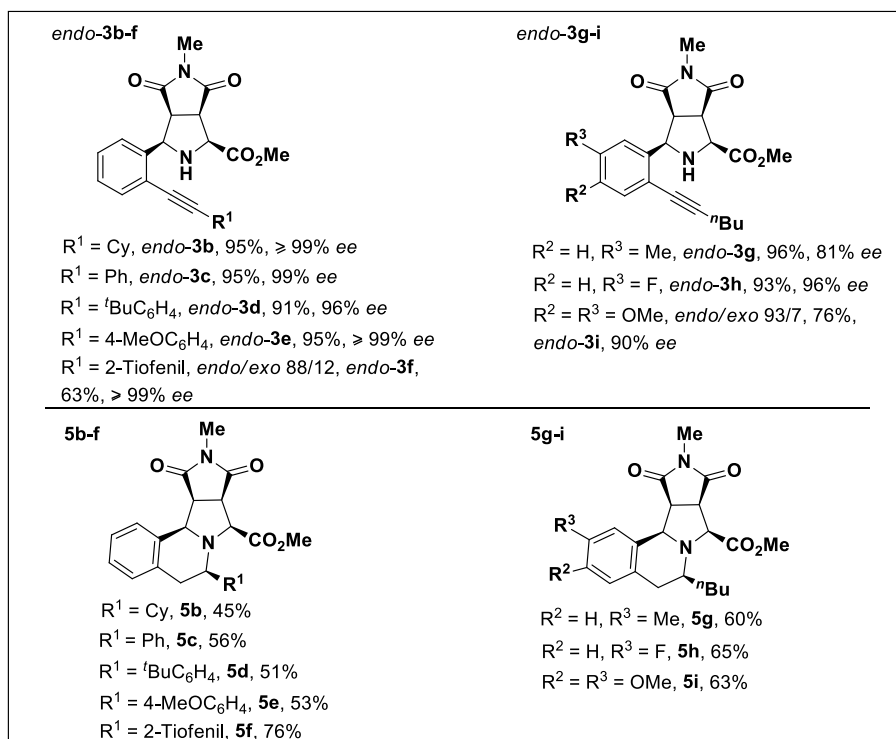
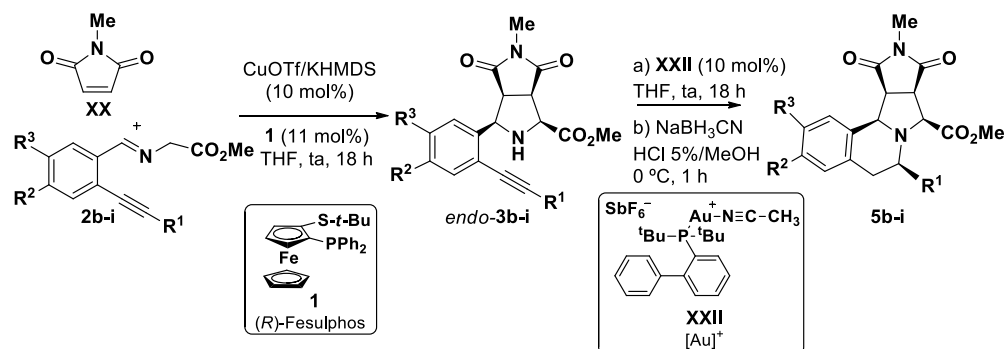
¹²⁸ K. Sugimoto, Y. Hoshiba, K. Tsuge, Y. Matsuya, *Synthesis*. **2016**, *48*, 1855.

2.5 Alcance estructural de la reacción 1,3-dipolar y posterior hidroaminación

Una vez optimizadas las condiciones de reacción estudiamos el alcance estructural del proceso con respecto al precursor del iluro de azometino. Como se resume en el Esquema 2. 32 se estudiaron los iminoésteres **2b-i** con diferente sustitución en el alquino y en el anillo aromático. Los derivados del ciclohexiletinilo, feniletinilo y *terc*butilo **2b**, **2c** y **2d** proporcionaron las correspondientes pirrolidinas (*endo*-**3b**, *endo*-**3c** y *endo*-**3d**) con alto rendimiento y lógica preservación de la pureza enantiomérica. La cicloadición del iminoéster **2e** con un sustituyente *p*-metoxifenilo en el alquino procedió de manera similar dando lugar a la pirrolidina *endo*-**3e** con excelente rendimiento (96% y 99% *ee*, respectivamente). La presencia de un sustituyente heteroaromático, como el tiofenilo, también fue compatible con las condiciones de reacción, dando lugar exclusivamente al aducto *endo* aunque con menor diastereoselectividad (**3f**, *endo/exo*= 88/12).

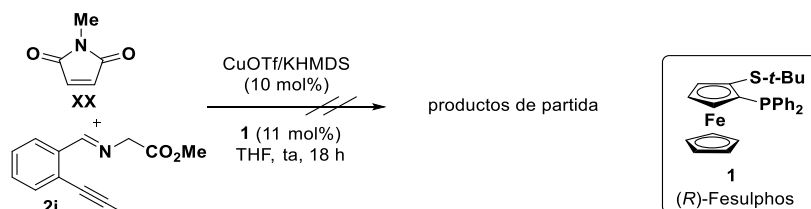
Sustratos con sustituyentes electrónicamente diversos en el anillo aromático, como Me, OMe, o F también proporcionaron los aductos correspondientes (**3g-i**) con excelente diastereocontrol *endo*.

En todos estos casos la secuencia hidroaminación catalizada por oro/ reducción fue llevada a cabo de forma *one-pot* proporcionando los derivados de pirroloisoquinolina **5b-i** con rendimientos de moderados a buenos (45-76%).



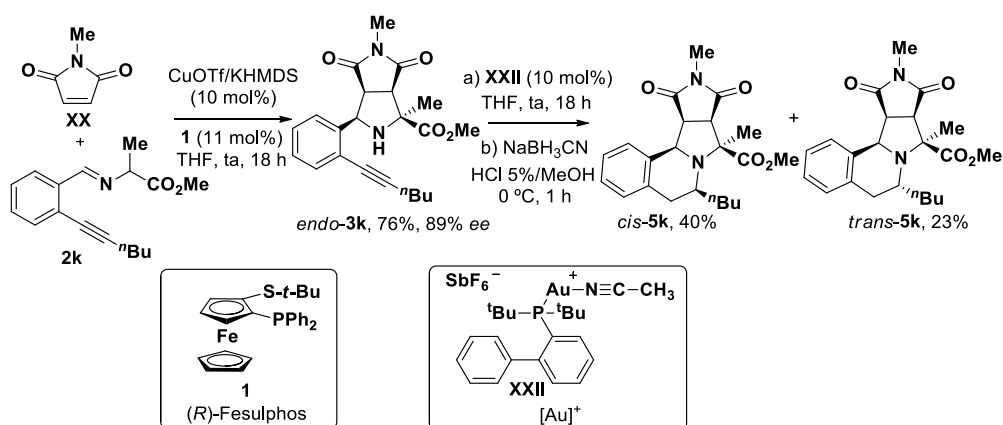
Esquema 2. 32

Desafortunadamente, la reacción sobre el sustrato con un alquino terminal protegido con un TMS no tuvo lugar, probablemente debido al gran impedimento estérico de este sustituyente, recuperándose los productos de partida inalterados (Esquema 2. 33).



Esquema 2. 33

Con el fin de ampliar el alcance estructural, se llevó a cabo la reacción con el iminoéster derivado de la alanina que conduciría a la pirrolidina con un centro cuaternario en C-2. Utilizando las condiciones óptimas la reacción tuvo lugar con buen rendimiento (76%), total diastereocontrol y elevada enantioselectividad (89% *ee*). Sin embargo, la posterior hidroaminación/ reducción transcurrió con menor diastereoselectividad probablemente debido a la menor discriminación estérica derivada de la presencia del carbono cuaternario en C-2, formándose una mezcla 2:1 de los diastereoisómeros *cis*-**5k** (40%) y *trans*-**5k** (23%) resultantes de la adición del hidruro por ambas caras de la imina (Esquema 2. 34).



Esquema 2. 34

La configuración relativa del producto *cis*-**5k**, en el que el sustituyente *n*-butilo se encuentra en *cis* respecto al éster metílico, fue determinada mediante experimentos nOe siendo de gran valor diagnóstico la fuerte correlación entre el hidrógeno del anillo piperidínico y el metilo de la posición C-2 de la pirrolidina (4,51 %, Figura 2. 5).

Adicionalmente la configuración relativa todo *cis* de las pirroloisoquinolinas **5** con cinco centros estereogénicos fue establecida inequívocamente por análisis de difracción de rayos-X de **5d** (Figura 2. 6).

Efecto nuclear Overhauser

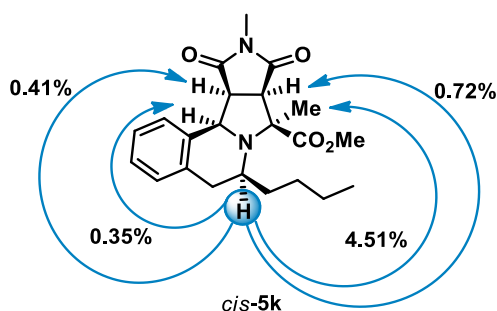


Figura 2. 5

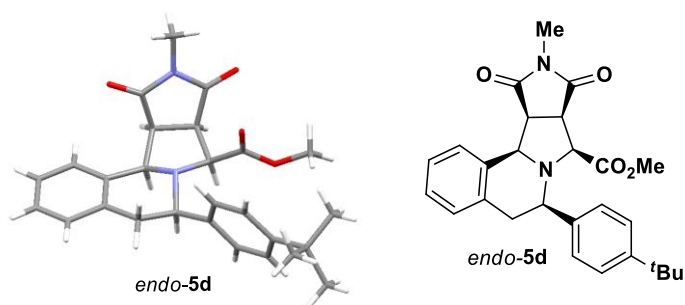
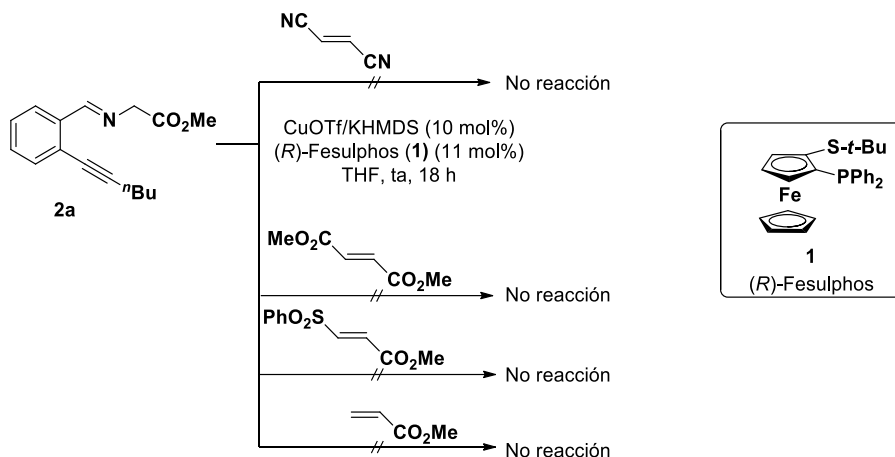


Figura 2. 6

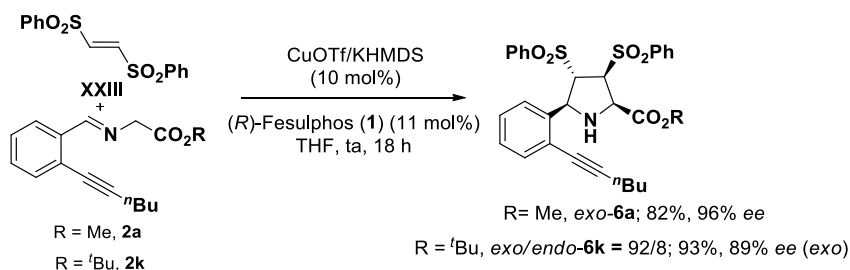
2.6 Ampliación del alcance estructural: Reacción con otros dipolarófilos

Desafortunadamente, la reacción de la imina modelo **2a** con otros dipolarófilos tanto diactivados (fumaronitrilo, fumarato de dimetilo o sulfonilacrilato) como monoactivados (acrilato de metilo) en las condiciones de reacción optimizadas previamente no tuvo lugar en ningún caso, recuperándose el dipolarófilo de partida inalterado (Esquema 2. 35).



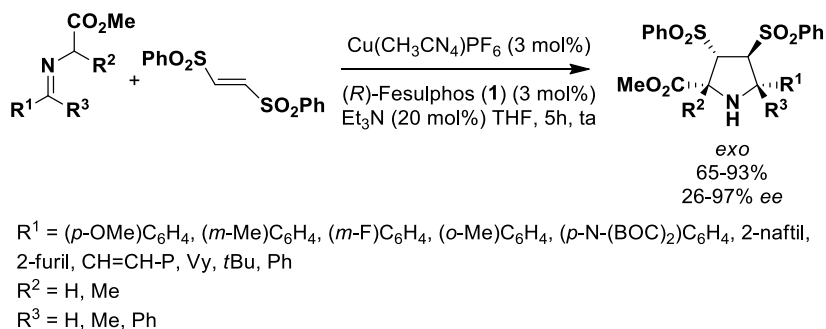
Esquema 2. 35

Sin embargo, la reacción sí tuvo lugar con el *trans*-bissulfoniletileno **XXIII**. Así, el iminoéster **2a** (R= Me) o **2k** (R= *t*Bu) en las condiciones habituales proporcionó la correspondiente bissulfonilpirrolidina **6** con buen rendimiento, elevada *exo*-selectividad y enantioselectividad (96 y 89% *ee*, respectivamente, Esquema 2. 36). Estos resultados concuerdan con los obtenidos previamente en nuestro grupo de investigación en la reacción 1,3-dipolar catalítica asimétrica de iluros de azometino con *trans*-bissulfoniletileno empleando el sistema catalítico Cu(CH₃CN)₄PF₆/(*R*)-Fesulphos, donde se obtenía únicamente el aducto de configuración *exo* (Esquema 2. 37).^{55c}



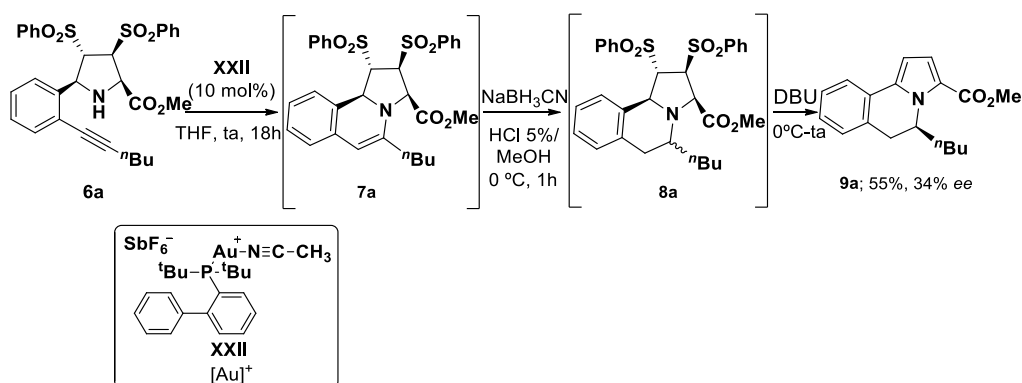
Esquema 2. 36

^{55c} A. López-Pérez, J. Adrio, J. C. Carretero, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10084.



Esquema 2. 37(A. López-Pérez, J. Adrio, J. C. Carretero, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10084.)

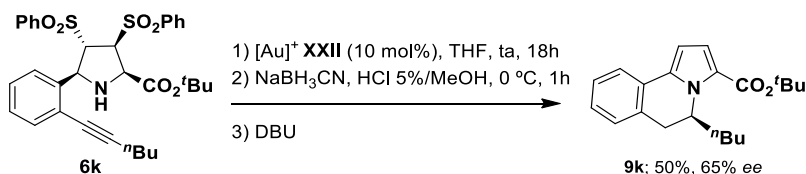
Sin embargo, la secuencia hidroaminación intramolecular/reducción del aducto **6a** no proporcionó la pirroloisoquinolina esperada debido a la formación de una mezcla compleja de productos. Este resultado podría ser debido a la baja estabilidad del producto **8a** en el medio de reacción. Por ello, decidimos promover la eliminación básica de los grupos sulfonilo añadiendo DBU a la mezcla de reacción.¹²⁹ En estas condiciones la 3,4-dihidotetrahidroisoquinolina **9a** (en la que el anillo de pirrolidina se ha aromatizado al correspondiente pirrol) se aisló con un rendimiento del 55%. Sin embargo, el proceso tuvo lugar con baja enantioselectividad (34% *ee*) probablemente debido a la baja diastereoselectividad en la reducción de la enamina intermedia **7a** (Esquema 2. 38).



Esquema 2. 38

¹²⁹ Nuestro grupo de investigación describió en 2007 la síntesis de pirroles y oligopirroles mediante reacción 1,3-dipolar entre iluros de azometino y bissulfoniletileno, seguida de eliminación básica de los grupos sulfonilo. A. López-Pérez, R. Robles-Machín J. Adrio, J. C. Carretero, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 9261. R. Robles-Machín, A. López-Pérez, M. González-Esguevillas, J. Adrio, J. C. Carretero, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 9864.

Finalmente, cuando se reemplazó el éster metílico por el éster *terc*-butílico (aducto **6k**), introduciendo de esta manera un mayor impedimento estérico, se obtuvo una mejora sustancial de la enantioselectividad (producto **9k**, 65% ee, Esquema 2. 39).

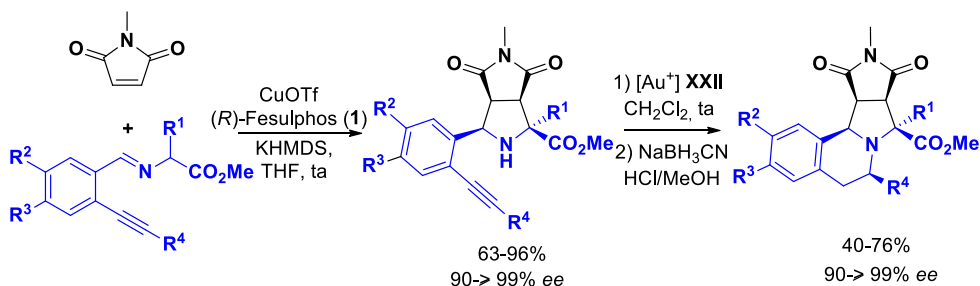


Esquema 2. 39

2.7 Conclusiones

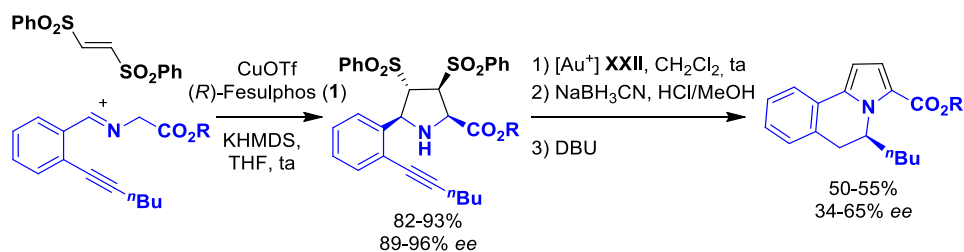
Se ha desarrollado un procedimiento práctico y eficaz para la síntesis enantioselectiva de derivados de pirroloisoquinolina utilizando como etapa clave la cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica de iluros de azometino.

1. La reacción 1,3-dipolar entre los iluros de azometino convenientemente funcionalizados y *N*-metilmaleimida, catalizada por el complejo por $\text{Cu}/(R)$ -Fesulphos, dio lugar a las pirrolidinas correspondientes con total diastereoselectividad, alto rendimiento (63-96%) y excelente enantioselectividad (90-99%). La cicloadición mostró una elevada generalidad estructural respecto dipolo, permitiendo llevar a cabo la reacción con amplia variedad de iminoésteres diferentemente sustituidos tanto en la posición α al éster como en el anillo aromático o en el alquino.
2. La secuencia de hidroaminación, catalizada por un complejo catiónico de oro, y posterior reducción proporcionó las pirroloisoquinolinas enantioenriquecidas deseadas con total diastereoselectividad y buen rendimiento (40-76%), no observándose pérdida de exceso enantiomérico (Esquema 2. 40).



Esquema 2. 40

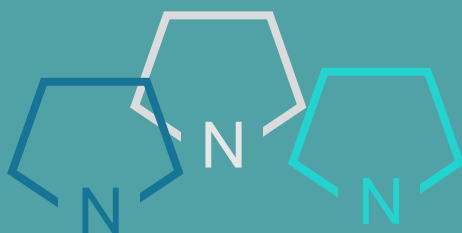
3. En la reacción con bissulfoniletileno se obtuvieron las *exo*-pirrolidinas con buen rendimiento (82-93%) y excelente exceso enantiomérico (89-96% *ee*). La posterior hidroaminación catalizada por Au^I, seguida de la reducción y eliminación básica de las sulfonas *in situ* permitió el acceso a 3,4-dihidroisoquinolinas enantioenriquecidas (Esquema 2. 41).



Esquema 2. 41

Capítulo 3:

Cicloadición 1,3-dipolar catalítica
asimétrica entre iluros de azometino y
azirinas



3.1 Introducción

3.1.1 Importancia biológica del esqueleto de diazabicyclo[3.1.0]hexano

Los heterociclos nitrogenados de tres miembros (aziridinas y azirinas) son un motivo estructural de gran importancia en síntesis orgánica y química médica,¹³⁰ presentes en numerosos productos naturales y biológicamente activos.¹³¹ Más concretamente, el esqueleto de diazabicyclo[3.1.0]hexano se encuentra en la estructura de productos con importantes propiedades biológicas como la Mitomicina,¹³² con propiedades antibióticas y antitumorales; la Albomicina C,¹³³ empleada como inhibidor de neoplasma; o el Inexón,¹³⁴ con actividad inmunodepresora (Figura 3. 1). Sin embargo, las metodologías descritas para la preparación enantioselectiva de azirinopirrolidinas o aziridinoimidazolidinas son complicadas y requieren secuencias multietapa a partir de precursores enantioenriquecidos.¹³⁵

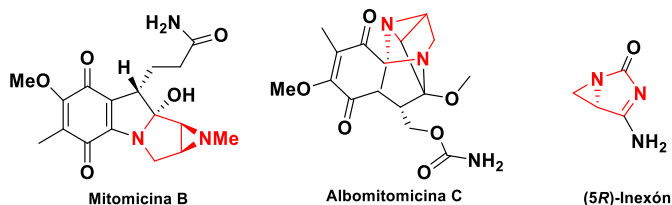


Figura 3. 1

3.1.2 Antecedentes de la síntesis de diazabicyclo[3.1.0]hexanos

Tras una revisión bibliográfica encontramos que los métodos descritos para la preparación de diazabicyclo[3.1.0]hexanos son bastante escasos, además pudimos constatar que no existía ninguna metodología para la preparación enantioselectiva de este tipo de compuestos mediante catálisis asimétrica. En 1982 el grupo de Couturier¹³⁶ describió el primer ejemplo de la síntesis de diazabicyclo[3.1.0]hexanos mediante la aminólisis del 2-(dimetilamino)tetrahidropirano con 2-(aminometil)aziridina, para dar una mezcla de epímeros del 2-(4-hidroxibutil)-1,3-diazabicyclo-[3.1.0]hexano en una proporción de 63:37. Esta mezcla, inseparable por

¹³⁰ J.B. Sweeney, *Chem. Soc. Rev.* **2002**, 31, 247.

¹³¹ F. M. D. Ismail, D. O. Levitsky, V. M. Dembitsky, *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, 44, 3373.

¹³² a) M. Varoglu, Y. Mao, D. H. Sherman, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 6712. b) V.N. Iyer, W. Szybalski, *Science* (N.Y.) **1964**, 145, 55.

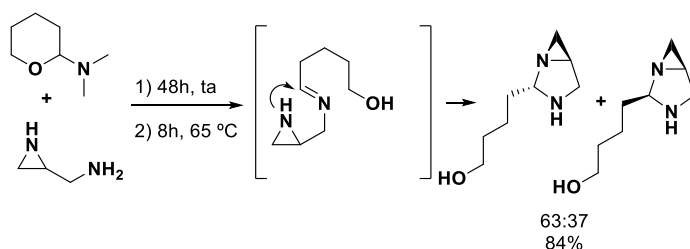
¹³³ M. Kono, Y. Saitoh, K. Shirahata, Y. Arai, S. Ishii, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 7224.

¹³⁴ K. Dvorakova, C. M. Payne, M. E. Tome, M. M. Briehl, T. McClure, R. T. Dorr, *Biochem. Pharm.* **2000**, 60, 749.

¹³⁵ a) J. E. Rodriguez-Borges, M. L. C. Vale, F. R. Aguiar, M. J. Alves, X. García-Mera, *Synthesis*. **2008**, 971; b) C. J. Andres, A. I. Meyers, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 3491.

¹³⁶ G. S. Ricart, D. J. Barbry, D. C. Couturier, *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 3327.

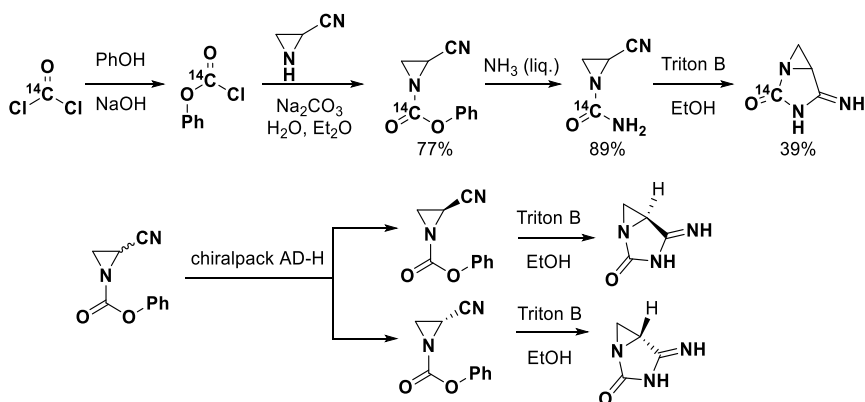
cromatografía en columna, se obtuvo con un elevado rendimiento (84%) (Esquema 3. 1).



Esquema 3. 1

En 2005 el grupo de Mash llevó a cabo la preparación del [^{14}C]-inexón mediante una secuencia de 4 etapas de reacción. La síntesis comienza con la reacción entre el fenol y el [^{14}C]-fosgeno, posterior condensación con la 2-cianoaziridina y tratamiento con amoníaco da lugar a la carboxamida correspondiente. Por último, la ciclación en presencia de hidróxido de benciltrimetilamonio en etanol conduce a la formación del esqueleto de diazabicyclo[3.1.0]hexano con un rendimiento global del 27%. (

Esquema 3. 2).¹³⁷ Las metodologías descritas para la síntesis del inexón conducen a mezclas racémicas; la preparación y caracterización de ambos enantiómeros se ha llevado a cabo únicamente mediante separación por HPLC quiral preparativo de 1-carboxifenil-2-cianoazirina racémica y posterior ciclación.¹³⁸



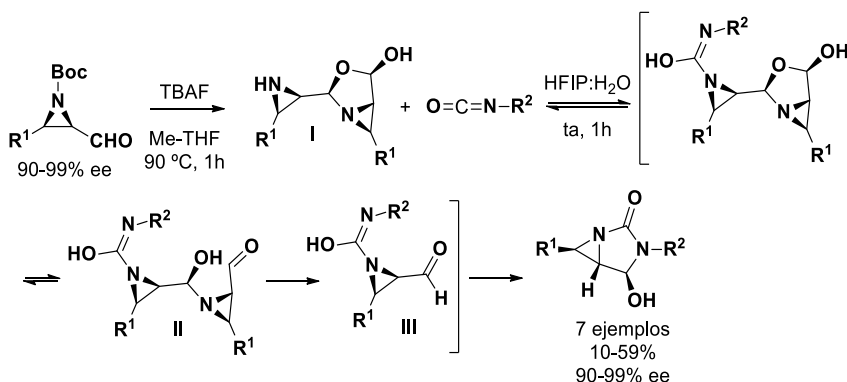
Esquema 3. 2

Recientemente, el grupo de Corrêa ha descrito una nueva metodología para la síntesis de diazabicyclohexanos mediante una cicloadición formal entre *N*-*tert*-

¹³⁷ B. Jagadish, B. S. Iyengar, A. M. Sólyom, W. A. Remers, R. T. Dorr, J. S. Yu, S. Gupta, E. A. Mash, *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals*, **2005**, 48, 165.

¹³⁸ W.A. Remers, R.T. Dorr, *Current Medicinal Chemistry*, **2012**, 19, 5745.

formilazirinas e isocyanatos. La desprotección del grupo Boc de la azirina conduce a la formación del dímero **I**, que reacciona con el isocianato dando lugar al intermedio **II** que rápidamente disocia para formar el aldehído **III**. El diazabicyclo esperado se forma mediante un proceso de ciclación 5-*exo*-trig de este aldehído (Esquema 3.3).¹³⁹



Esquema 3. 3

3.1.3 Reacción 1,3-dipolar catalítica asimétrica entre iluros de azometino e iminas

Como ha quedado reflejado en la introducción de esta Tesis Doctoral, la cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica entre iluros de azometino y olefinas activadas es uno de los procedimientos más convergentes para la preparación de pirrolidinas enantioenriquecidas.¹⁴⁰ En las últimas dos décadas se ha hecho un gran esfuerzo para ampliar el alcance estructural de esta reacción tanto con respecto al dipolarófilo como al iluro de azometino.¹⁴¹ Sin embargo, la utilización de iminas como heterodipolarófilos para dar lugar a la formación de imidazolidinas enantioenriquecidas ha sido mucho menos estudiada. En general los ejemplos

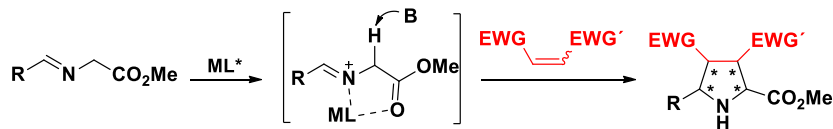
¹³⁹ J. L. Monteiro, N. M. Moreira, D. A. dos Santos, M. W. Paixão, A. G. Corrêa, *Pure Appl. Chem.* **2018**, *90*, 121.

¹⁴⁰ A. Padwa, W. H. Pearson, *Synthetic Applications of 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry Towards Heterocycles and Natural Products*, Wiley: New York, **2003**.

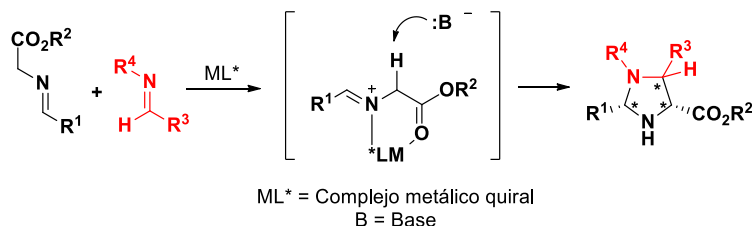
¹⁴¹ a) J. Adrio, J. C. Carretero, *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 11979. b) I. Arrastia, A. Arrieta, F. P. Cossio, *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 5889. c) X. Fang, C.-J. Wang, *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 2591. d) B. Bdiri, B.-J. Zhao, Z.-M. Zhou, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2017**, *28*, 876. e) H. A. Döndas, M. G. Retamosa, J. M. Sansano, *Synthesis*, **2017**, 12434. f) T. Hashimoto, K. Maruoka, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 5366. g) J. Adrio, J. C. Carretero, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 12434. h) C. Nájera, J. M. Sansano, *J. Organomet. Chem.* **2014**, 771. i) Y. Xing, N.-X. Wang, *Coord. Chem. Rev.* **2012**, *256*, 938. j) J. Adrio, J. C. Carretero, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 67834.

descritos son escasos y se basan en la utilización de iminas activadas derivadas de aldehídos (Esquema 3. 4).

Reacción 1,3-dipolar catalítica asimétrica entre iluros de azometino y olefinas activadas



Reacción 1,3-dipolar catalítica asimétrica entre iluros de azometino e iminas



Esquema 3. 4

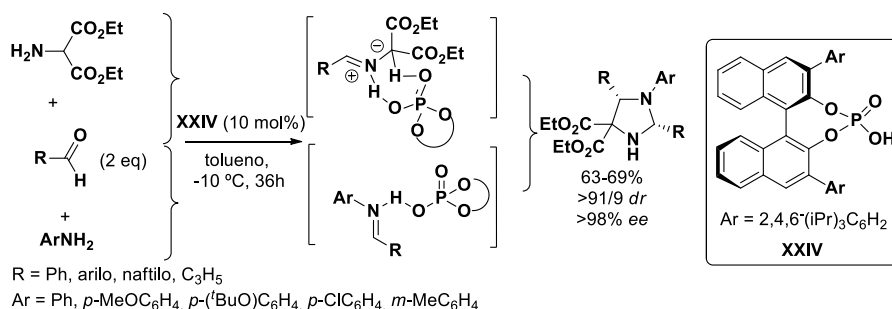
A continuación se recoge una selección de los antecedentes descritos de la reacción 1,3-dipolar catalítica asimétrica entre iluros de azometino e iminas.¹⁴² En primer lugar se resumen los ejemplos organocatalíticos, seguidos por los catalizados por complejos organometálicos. Para finalizar se recogen los ejemplos más representativos de cicloadición homo-1,3-dipolar.

En 2008 el grupo de Gong describió el primer ejemplo de cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica entre iluros de azometino e iminas. En concreto este trabajo describía la reacción organocatalítica multicomponente entre aldehídos, aminoésteres y anilinas para la preparación de imidazolidinas. En primer lugar se formaban las iminas resultantes de la condensación del aldehído con el aminoéster y con la anilina; a continuación tenía lugar la cicloadición 1,3-dipolar catalizada por dos moléculas de ácido de fosfórico quiral, una para activar cada componente de la reacción.¹⁴³ Esta metodología permitió la preparación de una amplia variedad de

¹⁴² Para versiones diastereoselectivas, ver: a) R. Han, Y. Ding, X. Jin, E.-Q. Li, *Org. Biomol. Chem.* **2020**, *18*, 646. b) A. Viso, R. F. de la Pradilla, A. García, C. Guerrero-Strachan, M. Alonso, M. Tortosa, A. Flores, M. Martínez-Ripoll, I. Fonseca, I. André, A. Rodríguez, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 2867. c) D. Alker, L. M. Harwood, C. E. Williams, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 475. d) A. Viso, R. F. de la Pradilla, C. Guerrero-Strachan, M. Alonso, M. Martínez-Ripoll, I. André, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2316.

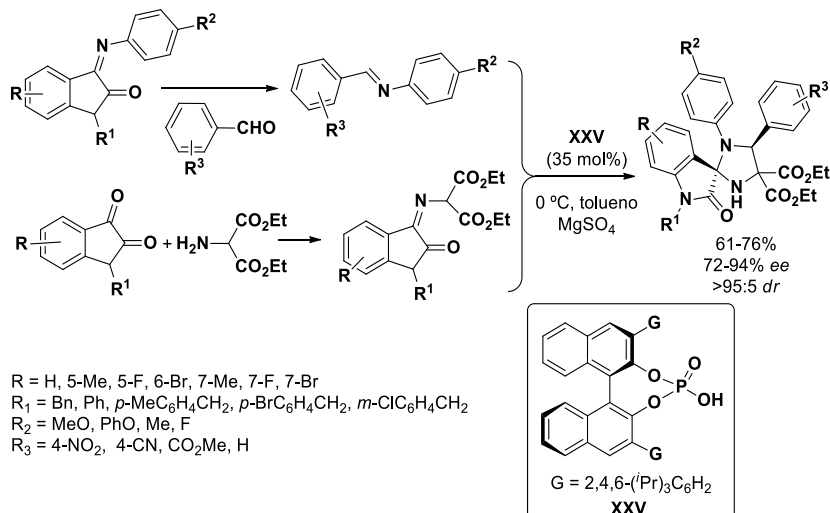
¹⁴³ W.-J. Liu, X.-H. Chen, L.-Z. Gong, *Org. Lett.* **2008**, *23*, 5357.

imidazolidinas con muy alta diastereoselectividad y excelente exceso enantiomérico (Esquema 3. 5).



Esquema 3. 5

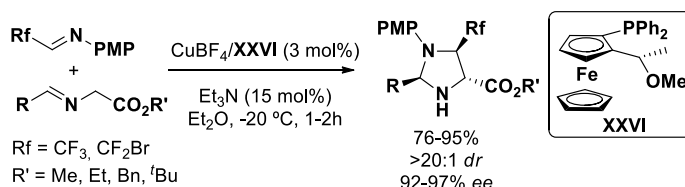
Shi y colaboradores describieron en 2016 una nueva versión organocatalítica de esta reacción utilizando como productos de partida iminas derivadas de la isatina. Los autores proponen que la reacción tiene lugar a través de una transiminación entre la imina derivada de la isatina y el aldehído. Posteriormente la isatina liberada condensa con el aminodiéster para formar *in situ* el iluro de azometino. La cicloadición 1,3-dipolar, catalizada por un ácido fosfórico quiral transcurre con buenos rendimientos y altas diastereo y enantioselectividades, si bien se requieren cargas catalíticas elevadas (35 mol %). Este trabajo constituye el primer ejemplo de preparación enantioselectiva de imidazolidinas espirocíclicas (Esquema 3. 6).¹⁴⁴



Esquema 3. 6

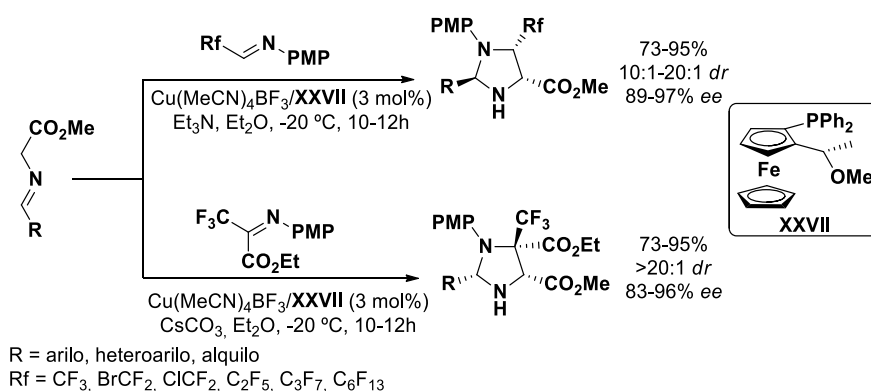
¹⁴⁴ Y.-M. Wang, H.-H. Zhang, C. Li, T. Fan, F. Feng, Shi, *Chem. Commun.* **2016**, 52, 1804.

En 2013 Wang y colaboradores describieron el primer ejemplo de cicloadición 1,3-dipolar entre iminas e iluros de azometino catalizada por un complejo quiral de un metal de transición. La reacción entre *p*-metoxifenil-iminas trifluorometiladas o difluorometiladas e iluros de azometino, catalizada por el complejo $\text{Cu}^{\text{I}}/(\text{S},\text{Rp})\text{-PPFOMe}$, dio lugar a las imidazolidinas fluoradas de configuración 2,4-*trans* con excelente diastereoselectividad y enantioselectividad (Esquema 3. 7).¹⁴⁵



Esquema 3. 7

Años más tarde, el mismo grupo de investigación amplió el alcance estructural de esta cicloadición a la utilización de cetiminas fluoradas que permitieron la obtención de imidazolidinas con un centro estereogénico cuaternario en la posición 5.¹⁴⁶ Como hemos visto en el ejemplo anterior la reacción con aldiminas conducía a las imidazolidinas de configuración 2,5-*trans* con altos rendimientos y excesos enantioméricos. En cambio, cuando la reacción se realizó con cetiminas se obtuvieron las imidazolidinas de configuración 2,5-*cis* con muy alta enantioselectividad y total diastereocontrol. Tras realizar diferentes experimentos los autores concluyeron que el diferente comportamiento stereoquímico se debía al impedimento estérico que presentaban las cetiminas y no a un proceso de epimerización (Esquema 3. 8).

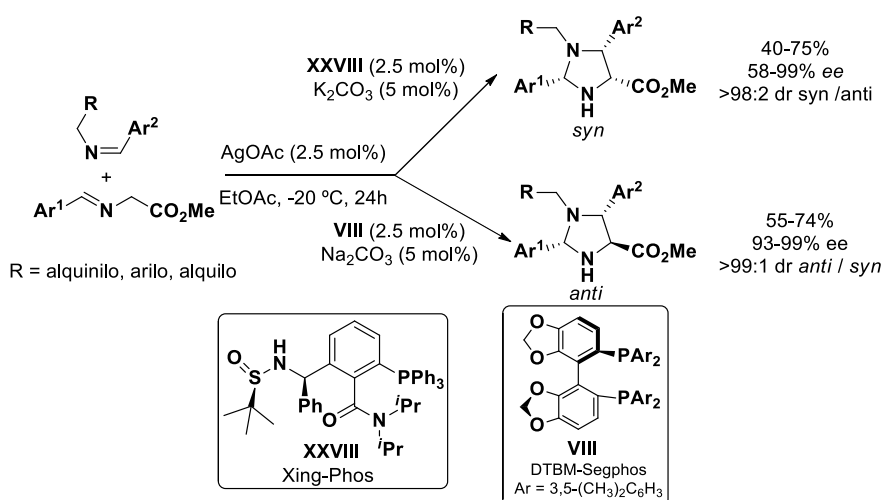


Esquema 3. 8

¹⁴⁵ Q.-H. Li, L. Wei, X. Chena, C.-J. Wang, *Chem. Commun.* **2013**, 49, 6277.

¹⁴⁶ L. Wei, Q.-H. Li, C.-J. Wang, *J. Org. Chem.* **2018**, 83, 11814.

El grupo de Xu desarrolló en 2018 una versión diastereodivergente de la reacción de cicloadición entre iluros de azometino e iminas. Al emplear el complejo formado por el ligando Xing-Phos y AcOAg como catalizador se obtuvieron las imidazolininas de configuración *syn*. Sin embargo, al emplear el ligando DTBM-Segphos se formaron las imidazolidinas *anti*. Según los autores el origen de esta diastereodivergencia asociada al ligando vendría determinada por el hecho de que con DTBM-Segphos predominaría la repulsión estérica entre el ligando y el iluro, mientras que empleando Xing-Phos se producirían interacciones de enlace de hidrógeno entre el oxígeno del carbonilo del iluro de azometino y el NH del ligando. Este procedimiento permitió la preparación de una amplia gama de imidazolidinas con tres centros estereogénicos, con buenos rendimientos y excelentes diastereo y enantioselectividades (Esquema 3. 9).¹⁴⁷

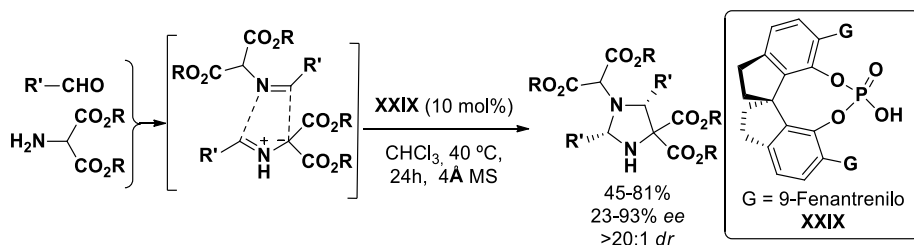


Esquema 3. 9

Shi y colaboradores describieron en 2014 la primera versión catalítica asimétrica de homo cicloadición 1,3-dipolar de iluros de azometino. La reacción de dimerización del iminoéster generado *in situ* a partir de aldehídos y 2-aminomalonatos, catalizada por un ácido fosfórico quiral, conduce a la formación imidazolidinas quirales con rendimientos generalmente altos y buenas selectividades (hasta 81% de rendimiento, >20:1 *dr* y hasta 93% *ee*) (Esquema 3. 10).¹⁴⁸

¹⁴⁷ B. Yu, K.-F. Yang, X.-F. Bai, J. Cao, Z.-J. Zheng, Y.-M. Cui, Z. Xu, L. Li, L.-W. Xu, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 2551.

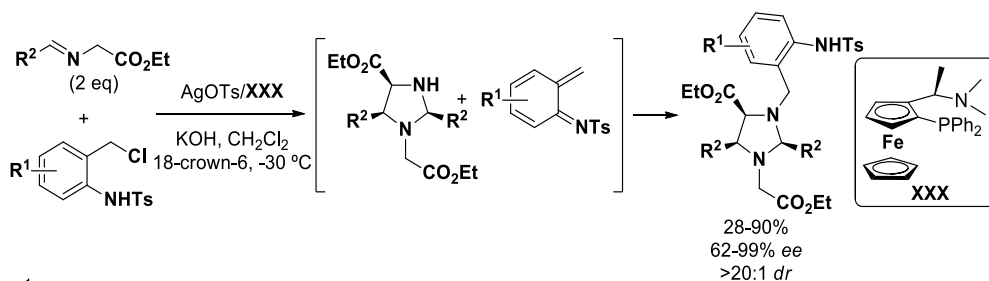
¹⁴⁸ R.-Y. Zhu, C.-S. Wang, F. Jiang, F. Shi, S.-J. Tu, *Tetrahedron: Asymmetry* **2014**, *25*, 617.



Esquema 3. 10

Recientemente los grupos de Guo y Xu han descrito de forma independiente dos nuevas variantes de este tipo de cicloadición.

El grupo de Guo estudió la síntesis enantioselectiva de imidazolidinas mediante una reacción tándem cicloadición [3+2]/reacción de aza-Michael. En un primer lugar se forma la imidazolidina enantioenriquecida mediante una homo-cicloadición 1,3-dipolar. A continuación se produce la adición 1,4 del nitrógeno de la imidazolidina a la *orto*-quinona metilen-imina, generada *in situ* a partir de la 4-clorometilfenil sulfonamida. Utilizando esta metodología se pudo obtener una amplia gama de bencilimidazolidinas con excelentes diastereo y enantioselectividades (Esquema 3. 11).¹⁴⁹



$\text{R}^1 = \text{H}, 3\text{-Cl}, 3\text{-F}, 4\text{-F}, 5\text{-F}, 3\text{-Me}, 4\text{-Me}, 5\text{-Me}, 6\text{-Me}, 4\text{-OMe}$

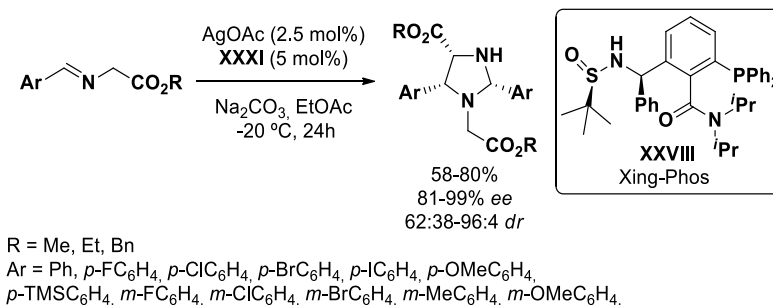
$\text{R}^2 = 2\text{-FC}_6\text{H}_4, 3\text{-FC}_6\text{H}_4, 4\text{-FC}_6\text{H}_4, 2\text{-ClC}_6\text{H}_4, 3\text{-ClC}_6\text{H}_4, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4, 2\text{-MeC}_6\text{H}_4, 2\text{-tionilo}, 2\text{-naftilo}$

Esquema 3. 11

El grupo de Xu describió la preparación de una amplia batería de imidazolidinas *sin* mediante la reacción homo 1,3-dipolar catalítica asimétrica entre iminoésteres. Cuando se empleó un complejo formado por acetato de plata y el ligando quiral Xing-Phos la reacción transcurrió con buenos rendimientos y selectividades (Esquema 3. 12).¹⁵⁰

¹⁴⁹ H. Jia, H. Liu, Z. Guo, J. Huang, H. Guo, *Org. Lett.* **2017**, 19, 5236.

¹⁵⁰ B. Yu, X.-F. Bai, J.-Y. Lv, Y. Yuan, J. Cao, Z.-J. Zheng, Z. Xu, Y.-M. Cui, K.-F. Yang, L.-W. Xu, *Adv. Synth. Catal.* **2017**, 359, 3577.



Esquema 3. 12

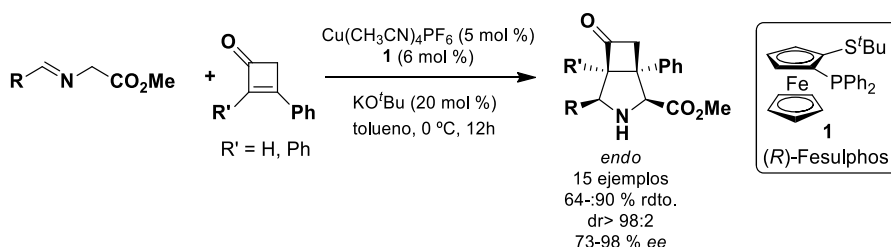
3.1.4 Reacción 1,3-dipolar entre iluros de azometino y dipolarófilos tensionados

Recientemente se han descrito los primeros ejemplos de la utilización de dipolarófilos tensionados en reacciones de cicloadición 1,3-dipolar catalíticas asimétricas con iluros de azometino. El interés de este tipo de dipolarófilos reside en que la liberación de la tensión angular debería favorecer la cicloadición, permitiendo la participación de sustratos especialmente poco reactivos. Usando esta estrategia se ha conseguido que dipolarófilos muy poco activados (por ejemplo sin la presencia de grupos electrón atractores o con gran impedimento estérico) participen en la cicloadición.

A pesar del gran potencial que presenta este tipo de dipolarófilos, hasta donde nosotros conocemos, únicamente se encuentran descritos en la bibliografía tres ejemplos de la utilización de dipolarófilos tensionados en cicloadiciones 1,3-dipolares catalíticas asimétricas con iluros de azometino.

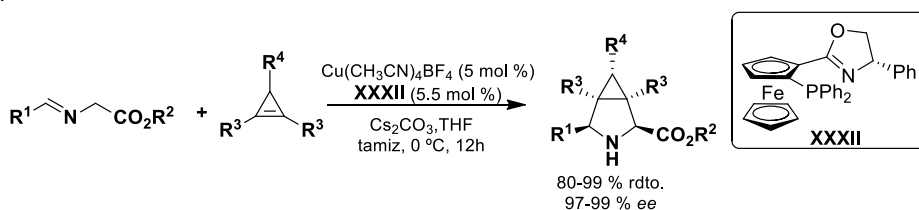
Como ya se indicó en la introducción de esta Tesis Doctoral (véase página 25), nuestro grupo de investigación describió en 2018 la utilidad de las ciclobutenonas como dipolarófilos en la reacción 1,3-dipolar catalítica asimétrica con iluros de azometino.⁷³ Cuando se empleó el sistema catalítico Cu^I/Fesulphos la reacción dio lugar a los azabiciclo[3.2.0]heptanos de configuración *endo* con buenos rendimientos y excelente diastereo y enantiocontrol. (Esquema 3. 13).

⁷³ J. Corpas, A. Ponce, J. Adrio, J. C. Carretero, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 3179.



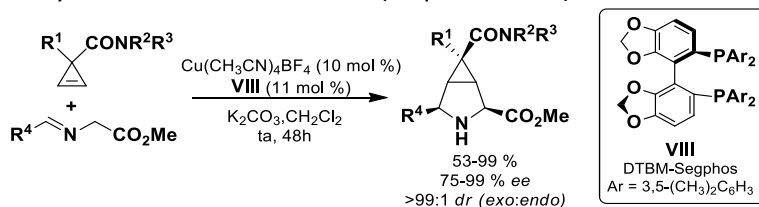
Esquema 3. 13

También en 2018 el grupo de Prof. Deng describió un proceso de desimetrización de ciclopropanos altamente enantio y diastereoselectivo basado en una reacción de cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica. La utilización del complejo $\text{Cu}^{\text{I}}/\text{Ph-Phosferrox}$ (XXXII) como catalizador permitió la obtención de 3-azabicyclo[3.1.0]hexanos con hasta cinco centros esterogénicos contiguos, dos de ellos cuaternarios. La cicloadición es compatible con una amplia variedad de sustituyentes en el ciclopropano (CO_2R , CN , CONMe_2 , Ph) y transcurre con elevado rendimiento (80-99%) y excelente enantioselectividad (97-99% ee)¹⁵¹ (Esquema 3. 14).



Esquema 3. 14

De manera prácticamente simultánea, el grupo de Xu desarrolló un proceso de desimetrización similar utilizando ciclopropanos 3,3-disustituídos. La cicloadición catalizada por el complejo $\text{Cu}^{\text{I}}/\text{DTBM-Segphos}$ (VIII) dio lugar a una amplia variedad de azabicyclo [3.1.0]hexanos¹⁵² con cinco centros estereogénicos contiguos con altos rendimientos y excelente stereocontrol (Esquema 3. 15).



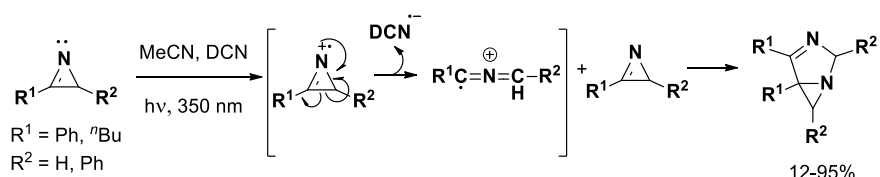
Esquema 3. 15

¹⁵¹ H. Deng, W.-L. Yang, F. Tian, W. Tang, W.-P. Deng *Org. Lett.* **2018**, *20*, 4121.

¹⁵² Y. Yuan, Z.-J. Zheng, F. Ye, J.-H. Ma, Z. Xu, X.-F. Bai, L. Lia, L.-W. Xu, *Org. Chem. Front.* **2018**, *5*, 2759.

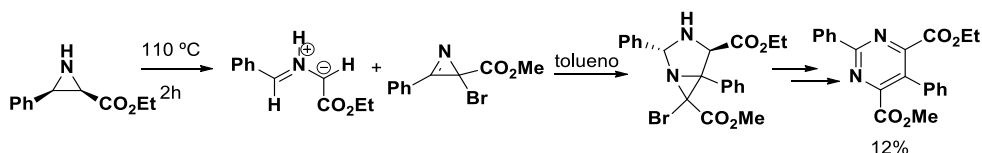
Las azirinas han sido escasamente utilizadas como dipolarófilos en cicloadiciones 1,3-dipolares¹⁵³ y, hasta donde nosotros conocemos, no se han utilizado azirinas como dipolarófilos en la variante catalítica asimétrica de la reacción con iluros de azometino.

En 1991 el grupo del Prof. Mattay describió una reacción de dimerización de azirinas a través de un proceso formal de cicloadición 1,3-dipolar. En presencia de un aceptor de electrones, 1,4-naftalendicarbonitrilo (DCN), se produce la apertura de la azirina mediante ruptura del enlace C-C formándose el radical 2-azalenilo. La reacción entre el doble enlace de otra azirina y este radical da lugar al esqueleto de diazabicyclo[3.1.0]hexano con rendimientos muy dependientes de la estructura del sustrato (Esquema 3. 16).¹⁵⁴



Esquema 3. 16

Pinho y colaboradores describieron en 2003 la síntesis de pirimidinas a partir de la reacción 1,3-dipolar entre azirinas e iluros de azometino generados a partir de aziridinas. El diazabicyclo generado en la cicloadición, tras eliminación de HBr y posterior aromatización dio lugar a la pirimidina correspondiente con un rendimiento total del 12%¹⁵⁵ (Esquema 3. 17).



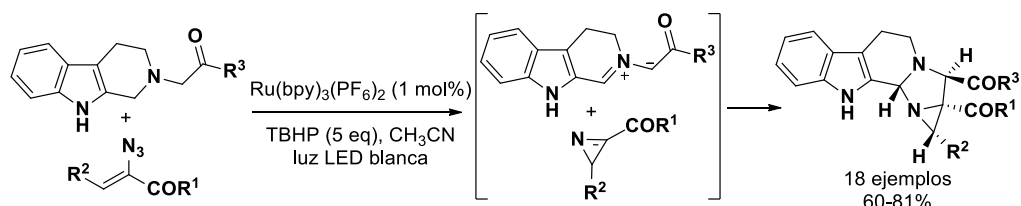
Esquema 3. 17

¹⁵³ Para reacciones 1,3-dipolares empleando azirinas como dipolarófilos ver: *Nitronas*: a) A. Angyal, A. Demjén, J. Wolfling, L. G. Puskas, I. Kanizsai, *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 3587. *Ciclopropanos*: b) J. E. Curiel Tejeda, L. C. Irwin, M. A. Kerr, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 4738. *Óxidos de nitrilo*: c) A. Padwa, *Adv. Heterocycl. Chem.* **2010**, *99*, 1. *Diazometano*: c) T. Pinho e Melo, A. L. Cardoso, C. Gomes, A. Rocha Gonsalves, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6313. *Oxidos de nitrilo, fenildiazometano*: d) D. J. Anderson, A. Hassner, *Synthesis*, **1975**, 483.

¹⁵⁴ V. F. Milkr, J. Mattay, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 1352.

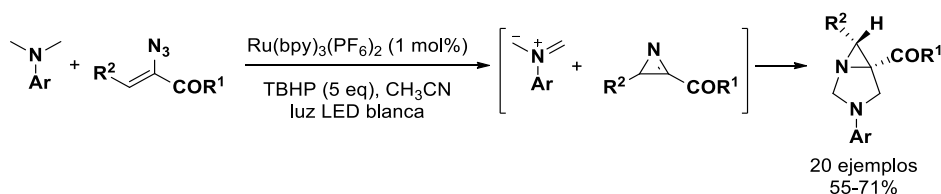
¹⁵⁵ T. Pinho e Melo, A. L. Cardoso, C. Gomes, A. Rocha Gonsalves, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6313.

En 2016 el grupo de Maurya describió la reacción fotocatalítica entre 1,2,3,4-tetrahidro- β -carbolinas y α -ceto vinilazidas. En presencia de $\text{Ru}(\text{bpy})_2(\text{PF}_6)_2$ como catalizador y TBHP como oxidante se generan en el medio de reacción el iluro de azometino y la azirina que actúa como dipolarófilo. La cicloadición [3+2] subsiguiente conduce a la formación de diazabicyclo[3.1.0]hexanos fusionados con β -carbolinas con rendimientos de moderados a buenos. La reacción se llevó a cabo empleando un microrreactor de flujo (Esquema 3. 18).¹⁵⁶



Esquema 3. 18

Un año después el mismo grupo de investigación amplió el alcance estructural de la reacción a la utilización de *N,N*-dimetanilinas como precursores de iluros de azometino. Utilizando las condiciones de reacción optimizadas para el ejemplo anterior se preparó una veintena de diazabicyclo[3.1.0]hexanos con buenos rendimientos (55-71%) y diastereoselectividades prácticamente completas (Esquema 3. 19).¹⁵⁷



Esquema 3. 19

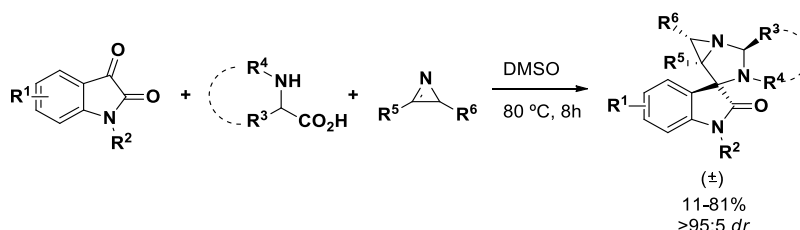
Muy recientemente Kanizsai y colaboradores¹⁵⁸ han descrito la reacción 1,3-dipolar entre azirinas e iluros de azometino generados *in situ* a partir de isatinas y α -aminoácidos. La cicloadición en condiciones térmicas permitió la obtención de una amplia gama de 1,3-diazaspiro[biciclo[3.1.0]hexan]oxoindoles (estructura de gran interés debido a que constituye la unidad central de numerosos alcaloides y

¹⁵⁶ D. Chandrasekhar, S. Borra, J. B. Nanubolu, R. A. Maurya, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2974.

¹⁵⁷ S. Borra, D. Chandrasekhar, S. Adhikary, S. Rasala, S. Gokulnath, R. A. Maurya, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 2249.

¹⁵⁸ A. Angyal, A. Demjen, V. Harmat, J. Wolfling, L. G. Puskas, I. Kanizsai, *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 4273.

productos farmacéuticos) de manera regio y diastereoselectiva con rendimientos entre el 11 y el 81% (Esquema 3. 20).



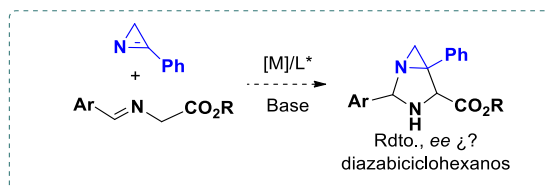
Esquema 3. 20

3.2 Planteamiento y objetivos

Como se puede concluir de los antecedentes expuestos previamente, a pesar de los avances conseguidos en los últimos años la hetero-cicloadición 1,3-dipolar con iminas está todavía mucho menos desarrollada que la versión clásica con alquenos activados. La mayoría de los ejemplos descritos utilizan como dipolarófilos iminas activadas derivadas de aldehídos. Por otro lado, recientemente se ha demostrado que olefinas tensionadas como ciclopropenos o ciclobutenonas son excelentes dipolarófilos en la cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica con iluros de azometino, permitiendo la participación de sustratos poco activados y/o muy impedidos. Sin embargo, hasta donde nosotros conocemos, la utilización de azirinas como dipolarófilos todavía no ha sido explorada.

En este contexto nos planteamos como segundo objetivo de esta esta Tesis Doctoral el desarrollo de un método de cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica entre iluros de azometino y azirinas (Esquema 3. 21). Esta metodología constituiría una nueva aproximación sintética para la preparación de diazabicyclohexanos, motivo estructural de indudable interés, presente en numerosos productos con actividad biológica.

En primer lugar, se abordará el estudio de la viabilidad de la reacción con un sustrato modelo, modificando las condiciones de reacción hasta encontrar aquéllas que permitan obtener los productos deseados con buenos rendimientos, diastereoselectividades y enantioselectividades. Posteriormente se llevará a cabo un estudio de la generalidad estructural de la reacción utilizando diferentes iluros de azometino y azirinas. Por último, se estudiarían posibles transformaciones sintéticas de los aductos obtenidos para la preparación de productos de interés.



Esquema 3. 21

3.3 Cicloadición 1,3-dipolar entre iluros de azometino y azirinas

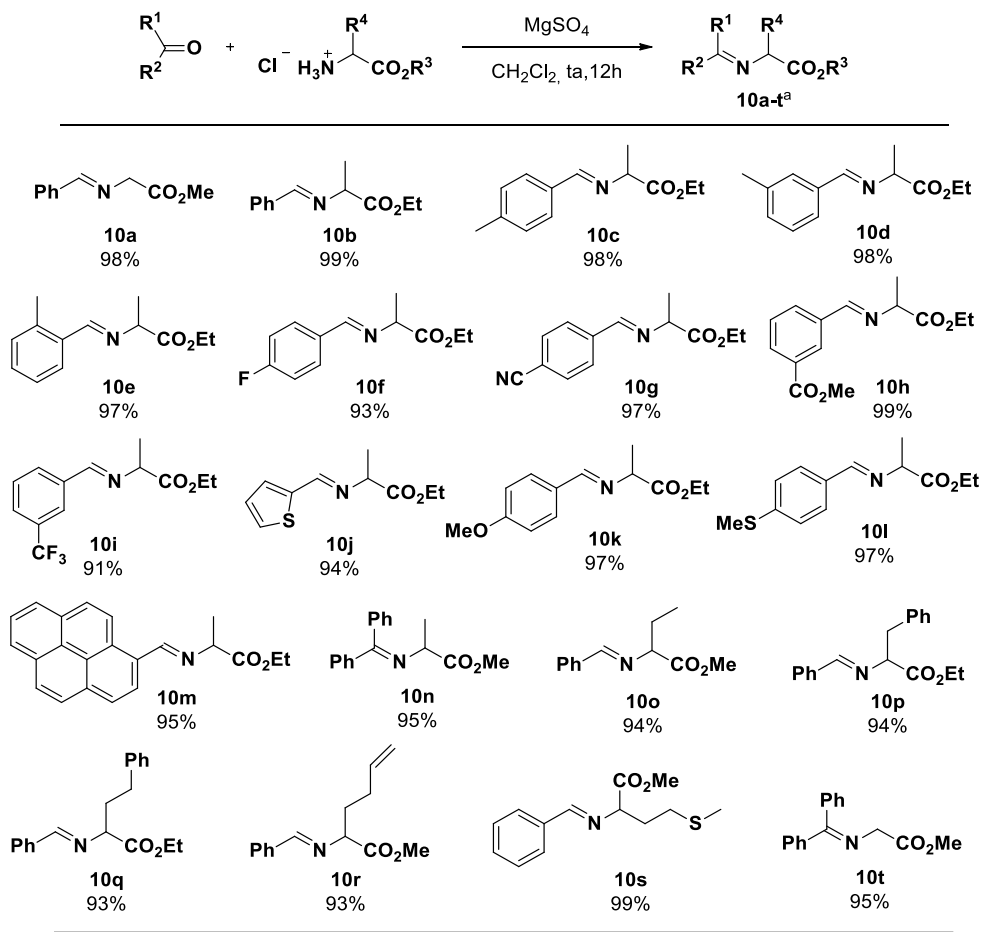
3.3.1 Síntesis de los iminoésteres de partida

Para el desarrollo del objetivo propuesto resulta imprescindible disponer de una amplia colección de iminoésteres de diferente naturaleza estérica y electrónica.

Los iminoésteres **10a-t** se obtuvieron con buenos rendimientos mediante condensación del aminoéster adecuado con el aldehído correspondiente, utilizando las condiciones previamente descritas en la bibliografía^{68a} (Esquema 3. 22).

Los iminoésteres derivados de la glicina **10a** y **10t** se obtuvieron con excelentes rendimientos (98% y 95%). Utilizando la misma metodología se prepararon también de manera eficiente una amplia variedad de iminoésteres derivados de la alanina tanto con aldehídos aromáticos (**10c-m**) y heteroaromáticos (**10j**) como con la benzofenona (**10n**). Finalmente, se sintetizaron iminoésteres derivados de otros aminoácidos diferentemente sustituidos en la cadena lateral (**10o-s**); en todos los casos se obtuvieron los productos esperados con excelentes rendimientos (91-99%). Debido a su relativa inestabilidad estas iminas se emplearon directamente y sin purificación previa en la reacción de cicloadición o se conservan durante algunos días en el congelador.

^{68a} S. Cabrera, R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 16394.

^aRendimiento del crudo de reacción.

Esquema 3. 22

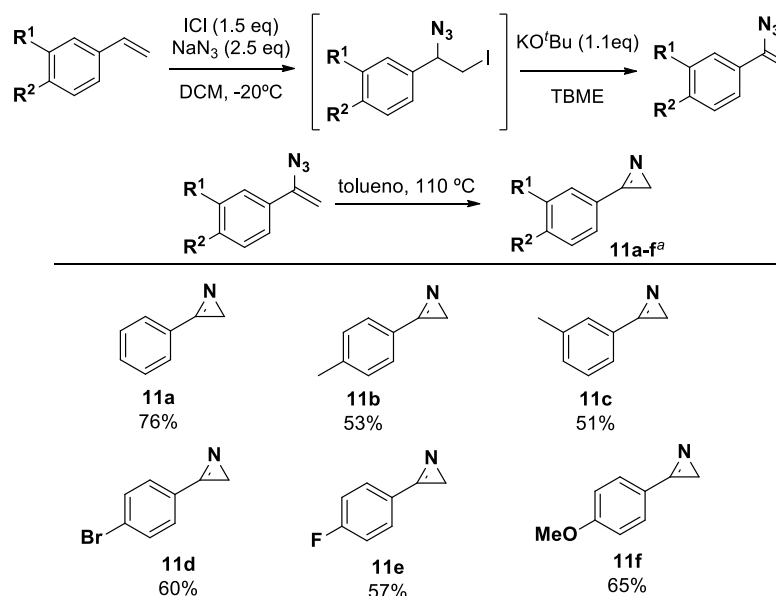
3.3.2 Síntesis de las azirinas

Para evaluar el alcance estructural de la reacción con respecto al dipolarófilo se preparó igualmente una batería de 2*H*-azirinas diferentemente sustituidas en el anillo aromático.

La síntesis de las 2*H*-azirinas (**11a-f**) se llevó a cabo a partir de los estirenos correspondientes, empleando las condiciones previamente descritas en la bibliografía.¹⁵⁹ La reacción con cloruro de azida sódica en presencia de ^tBuOK

¹⁵⁹ A. Kaga, D. A. Gandamana, S. Tamura, M. Demirelli, S. Chiba, *Synlett*. **2017**, 28, 1091.

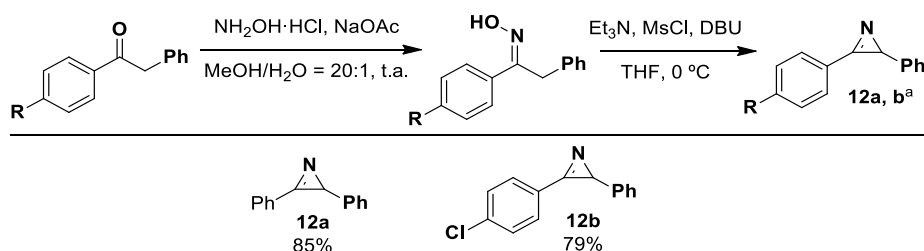
condujo a las vinilazidas correspondientes. El posterior calentamiento a reflujo de tolueno proporcionó las 2H-azirinas requeridas¹⁶⁰ (Esquema 3. 23).



^aRendimiento global de las 3 etapas de reacción.

Esquema 3. 23

Las 2,3-diarilazirinas (**12a,b**) se prepararon fácilmente a partir de las arilacetofenonas correspondientes mediante inicial formación de la oxima por reacción con el clorohidrato de la hidroxilamina y posterior reacción con cloruro de mesilo/DBU vía transposición de Beckmann¹⁶¹ (Esquema 3. 24).



^aRendimiento tras columna cromatográfica.

Esquema 3. 24

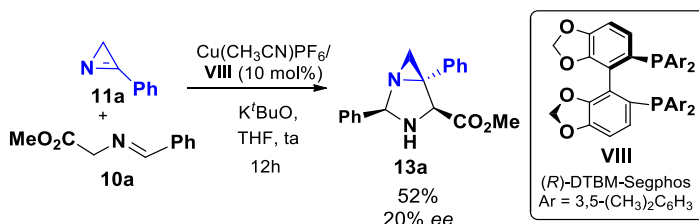
¹⁶⁰ Å. Sjöholm Timén, E. Risberg, P. Somfai, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5339.

¹⁶¹ a) J. Xuan, X. D. Xia, T. T. Zeng, Z. J. Feng, J. R. Chen, L. Q. Lu, W. J. Xiao, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 5653. b) D. F. Taber, W.-W. Tian, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1058.

3.3.3 Reacción modelo. Optimización de las condiciones de reacción

Para evaluar la viabilidad del proceso, seleccionamos como reacción modelo la cicloaddición entre el iminoéster **10a** y la azirina **11a**. En primer lugar, la reacción se llevó a cabo utilizando las condiciones empleadas habitualmente por nuestro grupo de investigación en procesos de cicloaddición 1,3-dipolar con iluros de azometino⁵⁸ [$\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4$ como fuente metálica, DTBM-Segphos (**VIII**) como ligando quiral y KO^tBu como base en THF]. Bajo estas condiciones se obtuvo el cicloadducto **13a** con una alta conversión y excelente diastereocontrol (sólo se observó el isómero *endo*¹⁶² en el crudo de reacción). Sin embargo, al llevar a cabo la purificación en columna cromatográfica se observó la aparición de un segundo diastereoisómero, posiblemente debido a la epimerización del centro estereogénico aminálico.¹⁶³

Cuando se llevó a cabo la purificación cromatográfica empleando sílica desactivada con Et_3N ,¹⁶⁴ sí se pudo aislar el diazabicyclo **13a** como un único diastereoisómero, con un rendimiento del 52% y pobre exceso enantiomérico (20% *ee*) (Esquema 3. 25).



Esquema 3. 25

A continuación, pasamos a optimizar las condiciones de reacción evaluando brevemente el efecto de la sal metálica, el ligando quiral, la base y el disolvente en la reactividad, diastereoselectividad y enantioselectividad.

En primer lugar evaluamos el efecto del disolvente, observando que al llevar a cabo la reacción en diclorometano se produjo un ligero aumento en el rendimiento y en el exceso enantiomérico (54%, 24% *ee*, entrada 1, Tabla 3.1). La utilización de una base más débil como la trietilamina no mejoró los resultados anteriores (entrada 2, Tabla 3.1). El empleo de acetato de plata como fuente metálica condujo a su vez a un descenso tanto del rendimiento como de la enantioselectividad (10% *rdto.*, 20% *ee*, entrada 3, Tabla 3.1). Cuando se utilizó el complejo catalítico $\text{Cu}^I/(\text{R})$ -Fesulphos en

⁵⁸ A. Pascual-Escudero, A. Cózar, F. P. Cossío, J. Adrio, J. C. Carretero, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 15334.

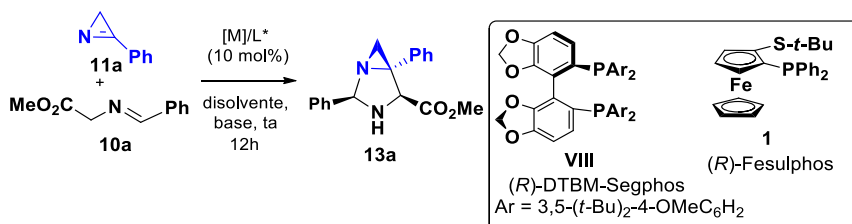
¹⁶² El diastereoisómero *endo* se refiere al de configuración relativa 1,2-*cis*.

¹⁶³ Véase la interpretación mecanística, Figura 3.5, pág. 105.

¹⁶⁴ Para procedimiento de neutralización véase parte experimental pág. 113.

diclorometano se produjo un aumento del rendimiento (65%) pero con similar baja enantioselectividad (24% *ee*) (entrada 4, Tabla 3.1). Cabe destacar que en todas las condiciones ensayadas se observó únicamente la formación del aducto *endo* en el espectro de ^1H -RMN del crudo de reacción.

Tabla 3. 1 Optimización de las condiciones de reacción



Entrada	R	[M]	L*	base	disolvente	Rdto.(%) ^b	ee (%) ^c
1	H	CuPF ₆ ^a	DTBM-Segphos	KO ^t Bu	CH ₂ Cl ₂	54	24
2	H	CuPF ₆ ^a	DTBM-Segphos	Et ₃ N	CH ₂ Cl ₂	30	30
3	H	AgOAc	DTBM-Segphos	KO ^t Bu	CH ₂ Cl ₂	10	20
4	H	CuPF ₆ ^a	Fesulphos	KO ^t Bu	CH ₂ Cl ₂	65	24

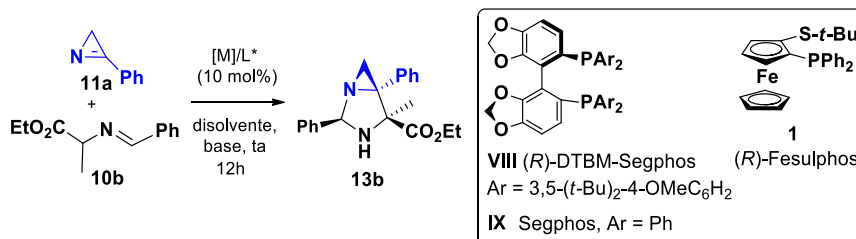
^aCu(CH₃CN)₄PF₆. ^bRendimiento tras columna cromatográfica. ^c*ee* determinado por HPLC.

Teniendo en cuenta los decepcionantes excesos enantioméricos obtenidos utilizando el iminoéster derivado de la glicina pasamos a continuación a evaluar la cicloadición del iminoéster derivado de la alanina **10b**, que proporcionaría un diazabicyclo con un centro cuaternario en posición C4. Cuando se llevó a cabo la reacción con DTBM-Segphos (**VIII**) como ligando y KO^tBu como base en CH₂Cl₂ la reacción condujo a la formación del diastereoisómero de configuración *endo* con rendimiento moderado (46%) pero un significativo aumento del enantiocontrol¹⁶⁵ (68% *ee*, entrada 1, Tabla 3. 2). La utilización del ligando Segphos (**IX**), con menor impedimento estérico, condujo a una disminución del rendimiento aunque la enantioselectividad resultó similar (34%, 69% *ee*, entrada 2, Tabla 3. 2). Al llevar a cabo la reacción con el ligando (*R*)-Fesulphos (**1**) se observó un aumento significativo tanto del rendimiento como

¹⁶⁵ En este caso el aducto se pudo purificar por cromatografía en columna de gel de sílice estándar sin observarse epimerización.

de la enantioselectividad, obteniéndose únicamente el diastereoisómero de configuración *endo* con un 76% de rendimiento y muy elevada enantioselectividad (95% *ee*, entrada 3, Tabla 3. 2). Desafortunadamente los resultados empeoraron sensiblemente al disminuir la carga catalítica hasta un 5 mol% (entrada 4, Tabla 3. 2).

Tabla 3. 2 Optimización de las condiciones de reacción



^aCu(CH₃CN)₄PF₆. ^bRendimiento tras columna cromatográfica. ^c*ee* determinado por HPLC. ^d5 mol% de catalizador.

Entrada	[M]	L*	base	disolvente	Rdto.(%) ^b	<i>ee</i> (%) ^c
1	CuPF ₆ ^a	DTBM-Segphos	KO ^{<i>t</i>} Bu	CH ₂ Cl ₂	46	68
2	CuPF ₆ ^a	Segphos	KO ^{<i>t</i>} Bu	CH ₂ Cl ₂	34	69
3	CuPF ₆ ^a	Fesulphos	KO ^{<i>t</i>} Bu	CH ₂ Cl ₂	76	95
4 ^d	CuPF ₆ ^a	Fesulphos	KO ^{<i>t</i>} Bu	CH ₂ Cl ₂	43	70

3.3.4 Alcance estructural de la reacción entre iminoésteres y azirinas

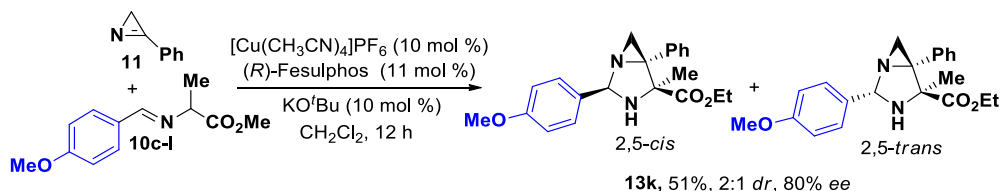
Una vez optimizadas las condiciones de reacción se pasó a estudiar el alcance estructural del proceso empleando iminoésteres derivados de la alanina con diferente sustitución en el anillo aromático (Esquema 3. 27). En todos los casos estudiados la diastereoselectividad fue prácticamente completa aislándose únicamente el diastereoisómero de configuración *endo*.

La reacción resultó ser compatible con la presencia de sustituyentes muy variados en todas las posiciones del anillo aromático. Por ejemplo, cuando se llevó a cabo la reacción empleando iminoésteres derivados del tolualdehído con el metilo en posiciones *para* o *meta* (**10c,d**) se obtuvieron los aductos correspondientes (**13c,d**) con muy buenos rendimientos y excesos enantioméricos (79%, 85% *ee*; 87%, 91%

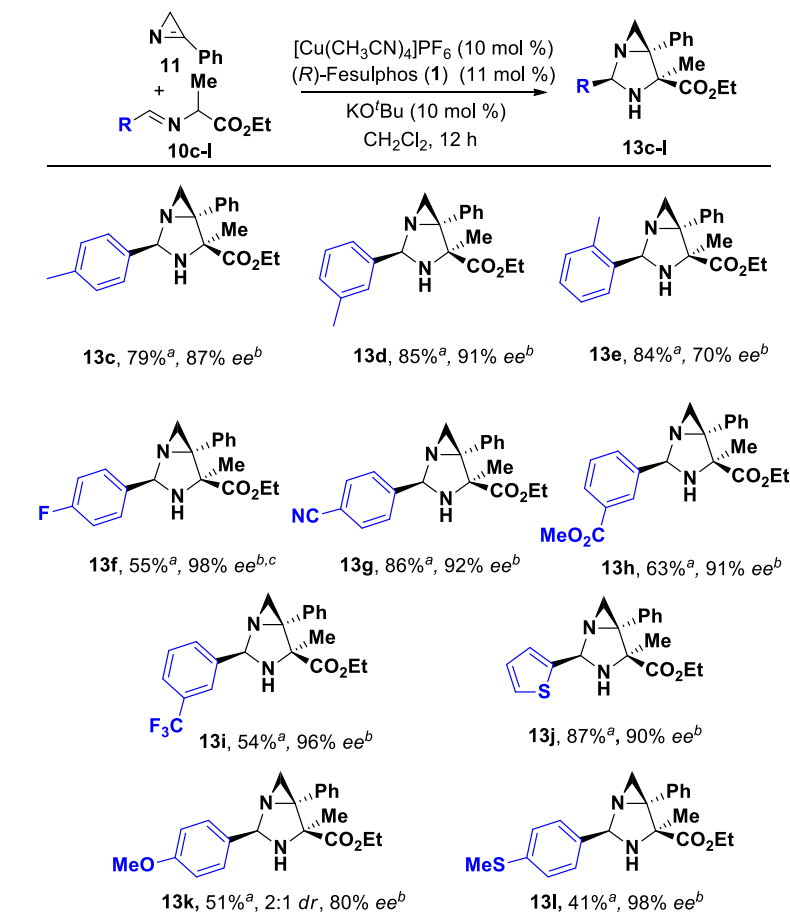
ee). Al utilizar el iminoéster con el metilo en posición *orto* se produjo un descenso del exceso enantiomérico (70% *ee*).

Cuando se emplearon iminoésteres con diversos sustituyentes atractores de electrones en posición *meta* o en *para* (**10f-i**) se obtuvieron los aductos correspondientes (**13f-i**) con rendimientos de moderados a buenos (54-86%) y excelente enantioselectividad (91-98% *ee*). Se comprobó a su vez que la reacción toleraba la presencia de sustituyentes heteroaromáticos como el 2-tienilo (**13j**, 87%, 90% *ee*).

Cuando la reacción se efectuó con iminoésteres con sustituyentes donadores de electrones los aductos se obtuvieron con menor rendimiento (**13k**, OMe, 51% y **13l**, SMe, 41%). Además, en el caso del grupo fuertemente donador *p*-OMe se obtuvo una mezcla de diastereoisómeros 2,5-*endo* y 2,5-*exo* que no pudieron separarse por columna cromatográfica (Esquema 3. 26). Una posible explicación para la formación de esta mezcla de diastereoisómeros sería que el grupo *p*-OMe estabiliza la carga positiva generada en la apertura del amina, lo que favorecería la epimerización de este centro. Véase la interpretación mecanística Figura 3.4 en la página 104.



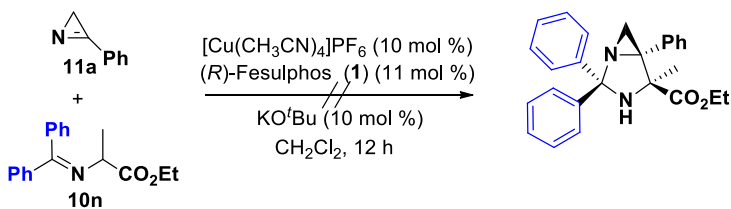
Esquema 3. 26



^aRendimiento tras columna cromatográfica. ^bee determinado por HPLC.

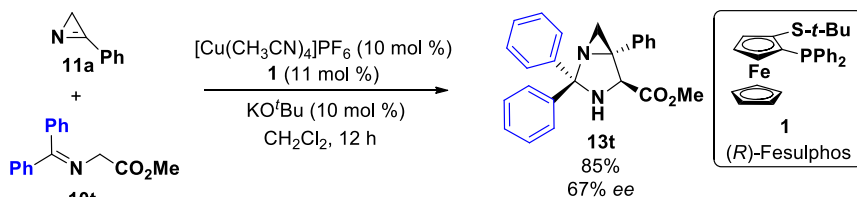
Esquema 3. 27

Al llevar a cabo la reacción con la cetimina derivada de la alanina (**10n**), que conduciría la formación de un aducto con tres centros cuaternarios en posiciones 2, 4 y 5, no se obtuvo el producto deseado observándose en el crudo de reacción los productos de partida inalterados (Esquema 3. 28).



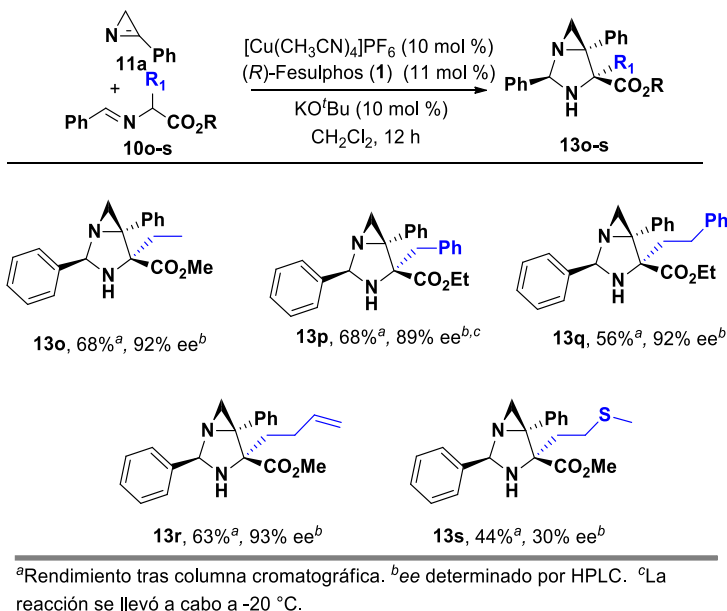
Esquema 3. 28

Sin embargo, la cicloadición entre la cetimina **10t**, con menor congestión estérica que **10n**, y la 2-fenilazirina **11a** utilizando las condiciones de reacción optimizadas anteriormente, sí dio lugar al cicloaducto **13t** con dos centros cuaternarios en posiciones 2 y 5 (85%, 67% *ee*) (Esquema 3. 29).



Esquema 3. 29

A continuación pasamos a evaluar el alcance estructural de la reacción con respecto a la sustitución en la posición α al éster. En las condiciones previamente optimizadas la reacción tuvo lugar con moderados rendimientos, prácticamente total diastereoselectividad y excelente enantioselectividad con diversos sustituyentes alquílicos (Esquema 3. 30). El iminoéster **10o** con un grupo etilo condujo al bicyclo correspondiente **13o** con un 68% rendimiento y 92% *ee*. La reacción es compatible con iminoésteres con sustituyentes portadores de un anillo aromático en posición bencílica (**10p**) u homobencílica (**10q**) observándose la formación de los aductos correspondientes con excelentes enantioselectividades. Resultados similares se obtuvieron al utilizar el iminoéster (**10r**) con una olefina en la cadena (63% rdt. 93% *ee*, aducto **13r**). Sin embargo, se obtuvieron resultados muy inferiores a partir del iminoéster **10s** sustituido con un grupo tioéter, quizás debido a la coordinación competitiva del átomo de azufre con el catalizador metálico (44%, 30% *ee*, aducto **13s**).

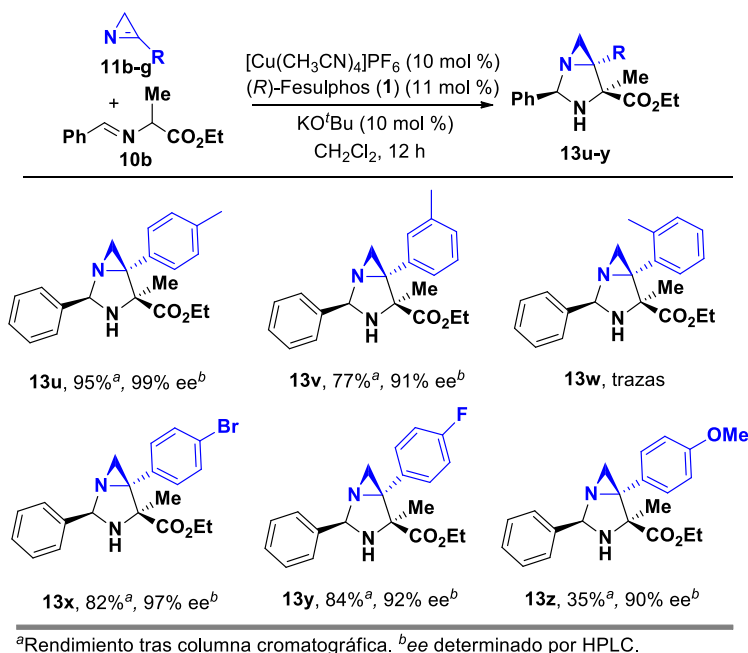


Esquema 3. 30

3.3.5 Alcance estructural de la reacción con respecto a la azirina

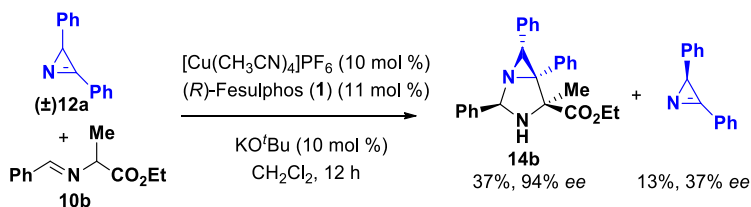
A continuación pasamos a estudiar el alcance estructural con respecto a la sustitución en el anillo aromático de la azirina (Esquema 3. 31). La azirina con un sustituyente metilo en posición *para* (**11b**) condujo al biciclo deseado (**13u**) con excelente rendimiento y exceso enantiomérico (95%, 99% ee). Un resultado algo inferior se obtuvo al emplear la azirina con el grupo metilo en posición *meta* **11c** (aducto **13v**, 77%, 91% ee). Desafortunadamente, al llevar a cabo la reacción con la azirina sustituida en *orto* (**11d**) no se observó reacción significativa (**13w**, trazas).

La cicloadición es compatible con azirinas con sustituyentes dadores y aceptores de electrones en el anillo aromático. Las azirinas con un halógeno en posición *para* (Br, **11e** y F, **11f**) proporcionaron excelentes resultados (aductos **13x** y **13y**, 97% ee y 92% ee, respectivamente). En el caso de la azirina con un grupo metoxilo (**11g**) también se mantuvo la buena enantioselectividad pero el rendimiento fue muy inferior (**13z**, 35%, 90% ee).



Esquema 3. 31

Con el objetivo de abordar posibles procesos de resolución cinética nos planteamos estudiar la cicloadición de azirinas 2,3-disustituidas. La reacción de la difenilazirina **12a** con el iminoéster derivado de alanina **10b** proporcionó un único diastereoisómero (**14a**) con un 37% de rendimiento y excelente enantioselectividad (94% ee). A su vez, se consiguió aislar la azirina de partida con un 13%¹⁶⁶ de rendimiento y un 37% ee. Este resultado sugiere que efectivamente ha tenido lugar la resolución cinética de la azirina **12a** (Esquema 3. 32).



Esquema 3. 32

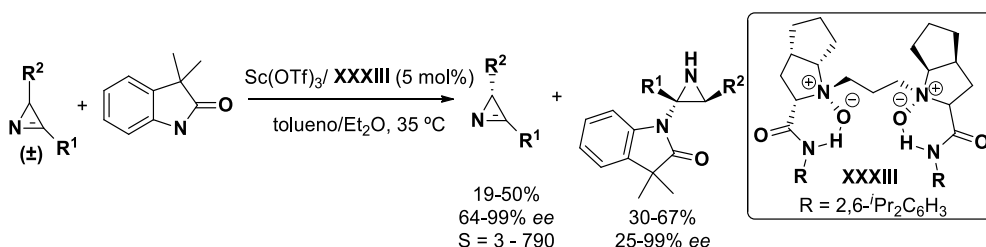
Calculamos el factor de selectividad (*S*) de la resolución cinética, donde *es* es el exceso enantiomérico del sustrato y *ep* el exceso enantiomérico del producto.

¹⁶⁶ Este bajo rendimiento en la azirina resultó no ser reproducible ya que en otros experimentos no llegamos a aislar dicha azirina.

$$S = \frac{\ln[(1-c)(1-es)]}{\ln[(1-c)(1+es)]} \quad c = \frac{es}{es+ep}$$

$$S = 61$$

En 2016 Feng y colaboradores describieron el único ejemplo descrito hasta la fecha de resolución cinética de 2*H*-azirinas, mediante una reacción de amidación asimétrica. Las azirinas enantioenriquecidas se aislaron con rendimientos entre el 19% y el 50% y enantioselectividades 64-99% *ee* (factores de selectividad entre 3 y 790) (Esquema 3. 33).¹⁶⁷

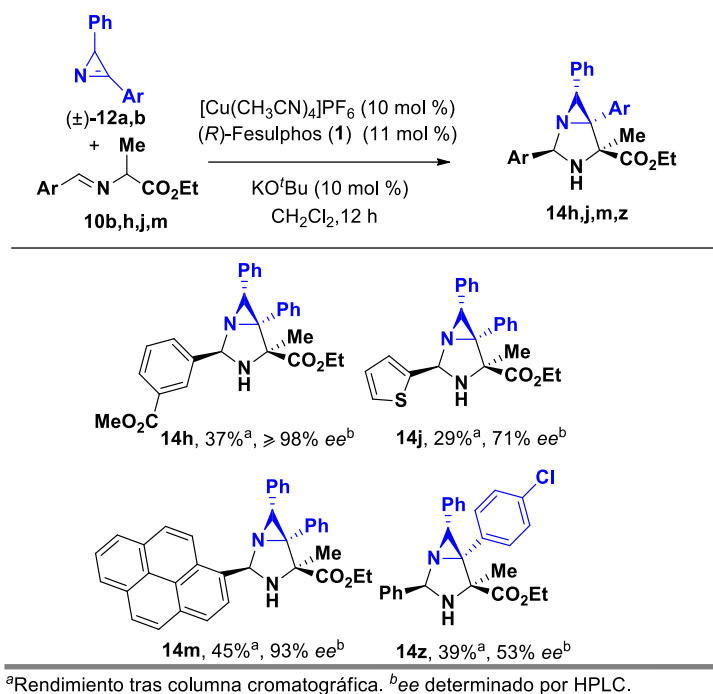


Esquema 3. 33

Una vez comprobada la viabilidad de este proceso de resolución cinética pasamos a estudiar brevemente su alcance estructural (Esquema 3. 34). La reacción es compatible con la presencia de un grupo atractor de electrones en el sustituyente aromático del iminoéster (*m*- CO_2Me **10h**) observándose la formación del aducto correspondiente con buen rendimiento y excelente enantiocontrol (**14h**, 37% >98% *ee*). Resultados similares se obtuvieron al utilizar la imina **10m** con un grupo pirenilo (aducto **14m**, 45%, 93% *ee*). En el caso del sustituyente tiofenilo (**14j**) tanto el rendimiento como el exceso enantiomérico disminuyeron, quizás debido a reacciones competitivas de coordinación con el átomo de azufre (29%, 71% *ee*).

Finalmente utilizamos la azirina **12b** sustituida con dos anillos aromáticos diferentes, obteniendo el biciclo correspondiente como un único diastereoisómero con moderado exceso enantiomérico (**14z**, 39%, 53% *ee*). Lamentablemente, en ninguno de estos casos se consiguió aislar la 2*H*-azirina disustituida remanente debido a su inestabilidad en la columna cromatográfica.

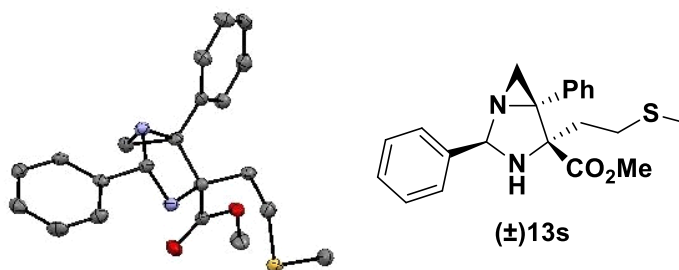
¹⁶⁷ H. Hu, Y. Liu, L. Lin, Y. Zhang, X. Liu, X. Feng, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 10098.



Esquema 3. 34

3.4 Análisis configuracional

La configuración relativa de los diazabicyclo fue determinada inequívocamente por difracción de rayos X de los compuestos racémicos **13s** y **14m** (Figura 3. 2).¹⁶⁸



¹⁶⁸ J. Corpas, A. Ponce, J. Adrio, J. C. Carretero, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 317.

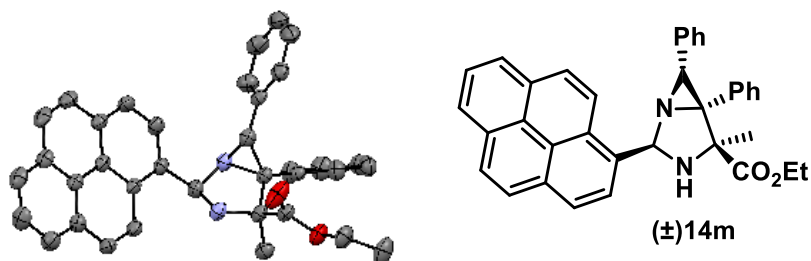
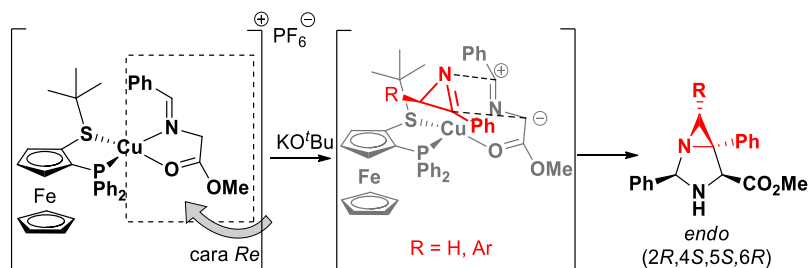


Figura 3. 2

Lamentablemente, pese a los numerosos intentos en diversas condiciones, no pudimos obtener cristales de una muestra enantioenriquecida de calidad suficiente para determinar la configuración absoluta. En consecuencia la configuración absoluta fue tentativamente establecida como (2*R*, 4*S*, 5*S*, 6*R*) basándonos en el modelo previamente publicado por nuestro grupo de investigación para las cicloadiciones catalizadas por el complejo Cu^I/(*R*)-Fesulphos.¹⁶⁹

Como se indicó el capítulo 2 (pág. 61, Esquema 2.30), al llevar a cabo la reacción 1,3-dipolar empleando (*R*)-Fesulphos como ligando quiral, la elevada congestión estérica que ejerce el grupo *terc*-butilo unido al átomo de azufre bloquea la cara *Si* del enlace C=N en el metalodipolo. Así, la cicloadición por la cara más accesible (*Re*) del metalodipolo de la azirina de configuración *R* (que evita la interacción con el sustituyente *terc*-butilo) permitiría explicar la elevada enantioselectividad observada en el proceso a favor del diazabicyclo[3.1.0]hexano de configuración (2*R*, 4*S*, 5*S*, 6*R*) (Esquema 3. 35).



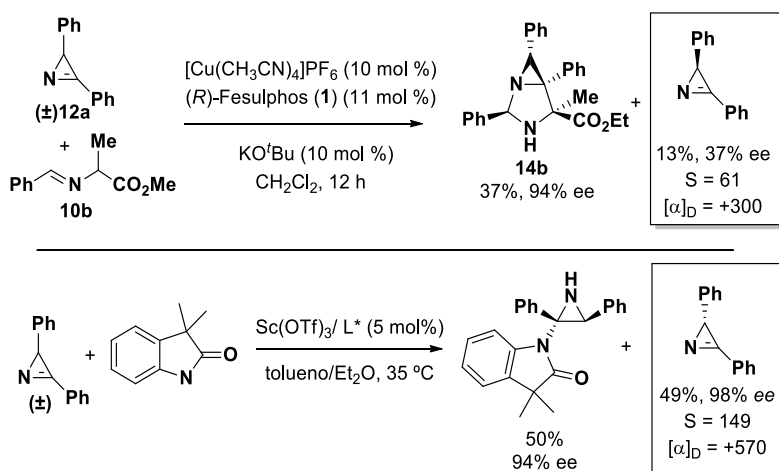
Esquema 3. 35

Sin embargo, al comparar los valores de rotación óptica de la azirina aislada tras la resolución cinética con los de la 2,3-difenilazirina descrita en la única y poco clara publicación existente¹⁷⁰ se obtuvieron resultados contradictorios. Cuando llevamos

¹⁶⁹ S. Cabrera, R. Gómez-Arrayás, J. C. Carretero, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 16394.

¹⁷⁰ H. Hu, Y. Liu, L. Lin, Y. Zhang, X. Liu, X. Feng, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 10098.

a cabo la caracterización de la 2H-difenil azirina obtuvimos un $[\alpha]_D = +300$, frente al $[\alpha]_D = +570$ de la publicación de Feng y colaboradores, cuando debían ser de signo contrario al tratarse presuntamente de enantiómeros contrarios (Esquema 3. 36).



Esquema 3. 36

Ante esta contradicción, para corroborar o no la asignación tentativa en base a nuestro modelo de selectividad del ligando Fesulphos, llevamos a cabo un experimento de dicroísmo circular electrónico de **14m** (93% ee) y se comparó con el espectro simulado por cálculos teóricos. Este aducto era particularmente adecuado debido a que el sustituyente pirenilo otorga una gran absorbancia. La comparación entre el resultado experimental y el simulado por cálculos teóricos nos permitió confirmar que la configuración del aducto obtenido era efectivamente (2*R*, 4*S*, 5*S*, 6*R*), en concordancia con nuestro modelo. Por tanto, la aziridina no reactiva ha de ser la de configuración (*S*).

La Figura 3. 3 muestra los espectros ECD obtenidos experimentalmente y los calculados junto con la geometría optimizada de **14m**.¹⁷¹ Se muestran varias vistas con diferentes orientaciones. Los cálculos computacionales se han realizado utilizando el paquete de software Gaussian 16.¹⁷² La optimización de la geometría se ha calculado utilizando la teoría funcional de la densidad, en particular con el

¹⁷¹ Los cálculos teóricos se han llevado a cabo por el Prof. Sergio Díaz-Tendero en el Departamento de Química de la UAM.

¹⁷² M. J. Frisch et al., Gaussian 16, Revision C.01, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2019.

funcional B3LYP¹⁷³ en combinación con el conjunto de bases 6-31+g(d). El espectro de dicroísmo circular electrónico (ECD) se calculó utilizando la geometría previamente optimizada y con el CAM-B3LYP funcional de corrección de largo alcance¹⁷⁴ y el mismo conjunto de bases. Para imitar las condiciones experimentales, tanto en la optimización de la geometría como en el dicroísmo circular incluimos efectos del disolvente (diclorometano) a través del Modelo de Continuo Polarizable (PCM) utilizando la variante de formalismo de ecuaciones integrales (IEFPCM).¹⁷⁵

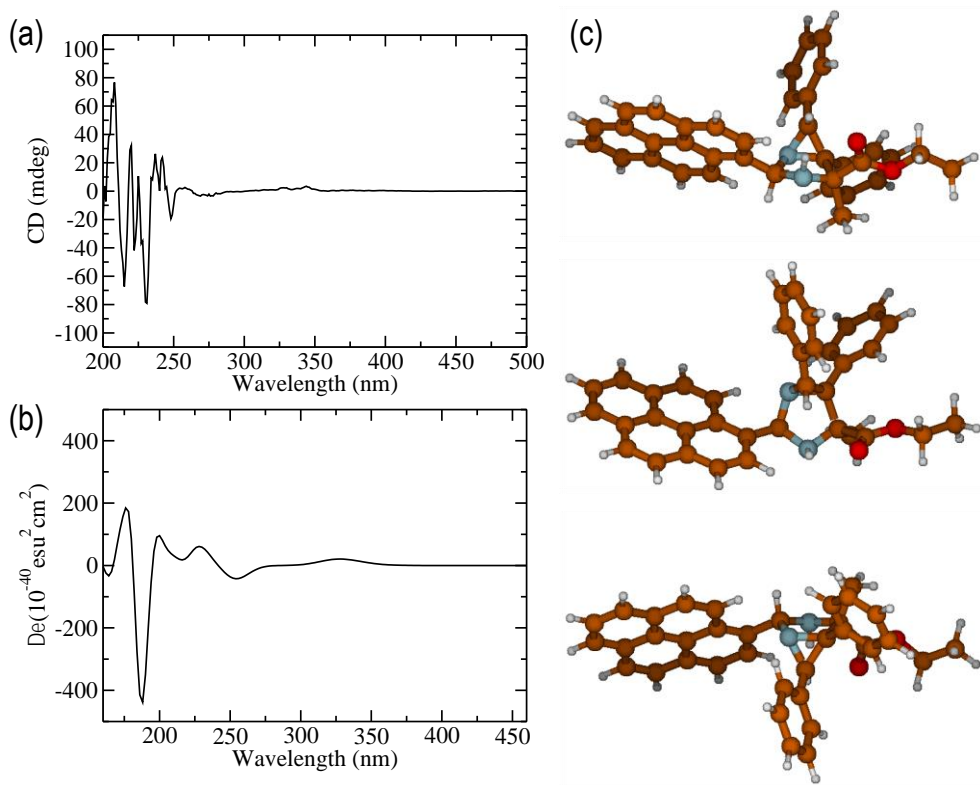


Figura 3. 3

¹⁷³ a) A. D. Becke, *J. Chem. Phys.* **1993**, 98, 5648. b) C. Lee, W. Yang, R.G. Parr, *Phys. Rev. B*, **1988**, 37, 785. c) S.H. Vosko, L. Wilk, M. Nusair, *Can. J. Phys.* **1980**, 58, 1200. d) P.J. Stephens, F.J. Devlin, C.F. Chabalowski, M.J. Frisch, *J. Phys. Chem.* **1994**, 98, 11623.

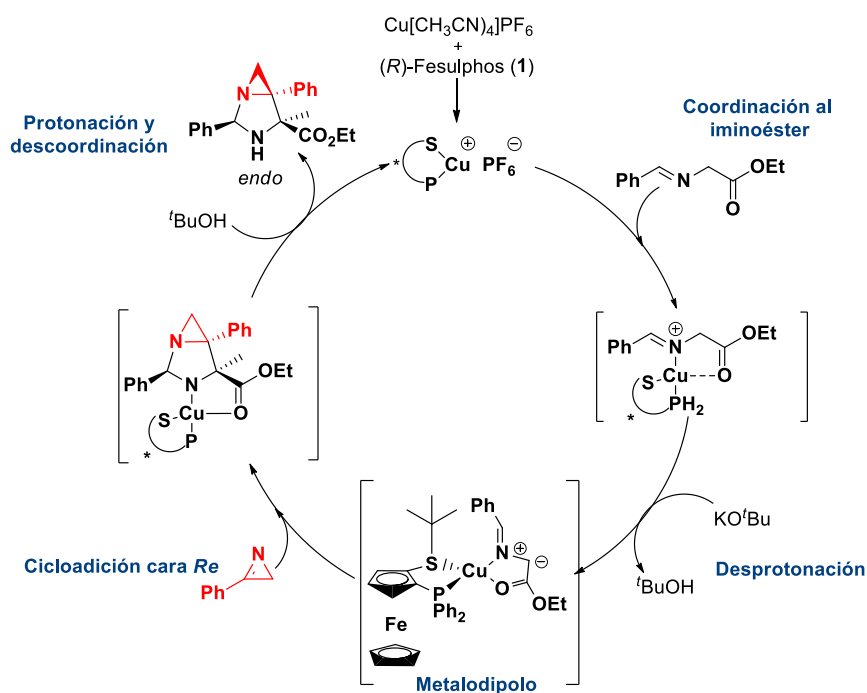
¹⁷⁴ T. Yanai, D. Tew, N. Handy, *Chem. Phys. Lett.* **2004**, 393, 51.

¹⁷⁵ a) J. L. Pascual-Ahuir, E. Silla, I. Tuñón, *J. Comp. Chem.* **1994**, 15, 1127. b) J. Tomasi, B. Mennucci, R. Cammi, *Chem. Rev.* **2005**, 105, 2999.

3.5 Interpretación mecanística

En el siguiente esquema se presenta una propuesta mecanística para el ciclo catalítico de la cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica entre α -iminoésteres y azirinas (Esquema 3. 37).

En un primer lugar, sucede la coordinación del cobre al iminoéster, tanto al nitrógeno imínico como al oxígeno del carbonilo, de esta manera se aumenta la acidez del protón en alfa al éster, permitiendo la desprotonación para formar el metalodipolo quiral. La azirina se adiciona por la cara menos impedida (la cara *Re*), tras lo cual se protona el cicloaducto obtenido y por lo tanto se descoordina del cobre, obteniendo la *endo*-pirrolidina enantioenriquecida.

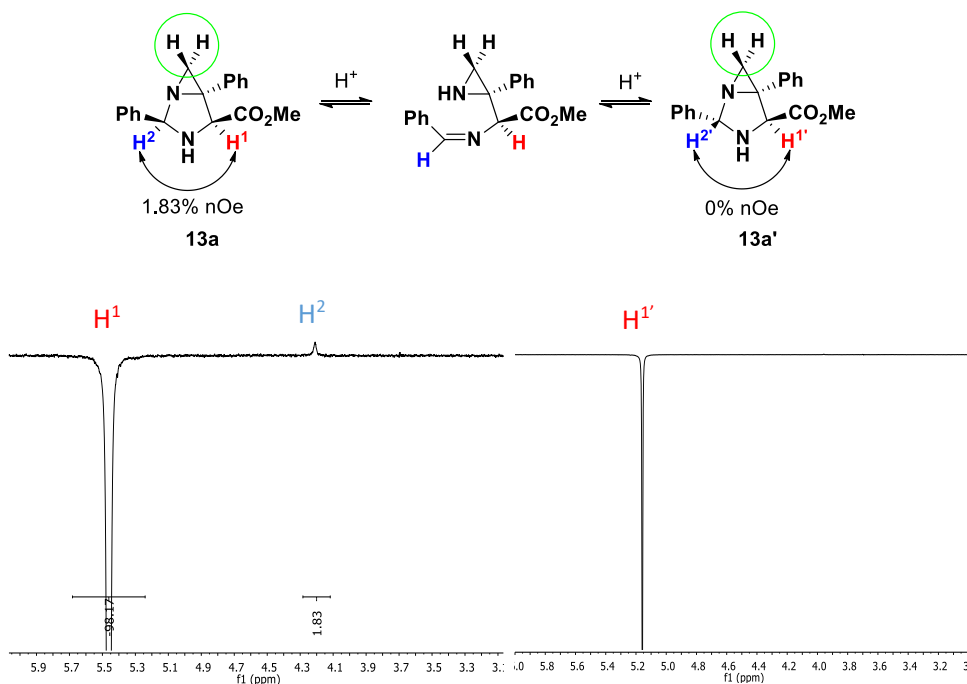


Esquema 3. 37

- Proceso de epimerización en el carbono del aminal

Para intentar aclarar el proceso de epimerización de los aductos derivados de las iminas de glicina se realizaron varios experimentos y un estudio de RMN. En primer lugar se sometió el producto **13a** a condiciones ligeramente ácidas (10% de SiO₂ en cloroformo), observándose rápidamente la formación de dos diastereoisómeros en el espectro de ¹H-RMN. Esta mezcla de diastereoisómeros se analizó mediante experimentos nOe. Tras irradiar la muestra a la frecuencia correspondiente a H¹ se observó una correlación entre H¹ y H² (1.83%) lo que indica que deben estar en configuración *cis*. Por el contrario, al irradiar sobre H^{1'} (mismo protón en el diastereómero formado tras tratamiento en medio ácido) no se observó ninguna correlación nOe con H^{2'}, lo que indica que deben estar en configuración *trans*¹⁷⁶ (Figura 3. 4). Estos datos confirman la epimerización del carbono del aminal, probablemente mediante un mecanismo de apertura y cierre.

Para reforzar esta hipótesis añadimos ácido trifluoroacético deuterado a un tubo de resonancia del aducto **13a** en CDCl₃, observando la aparición de benzaldehído en el espectro de ¹H-RMN.



¹⁷⁶ L. Lázár, A. Göblyös, F. Evanics, C. Bernath, F. Fülöp *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 13639.

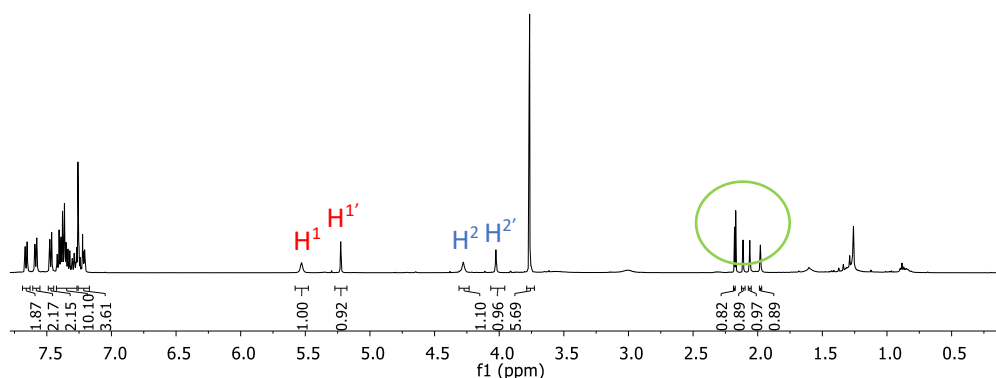


Figura 3. 4

Al realizar el mismo experimento (tratamiento con 10% de SiO₂ en cloroformo) con el aducto **13t** derivado de la benzofenona no se observó ningún cambio en el espectro de ¹H-RMN, bien debido a su mayor estabilidad o simplemente a que el proceso de apertura cierre propuesto anteriormente conduciría al mismo compuesto (Figura 3. 5).

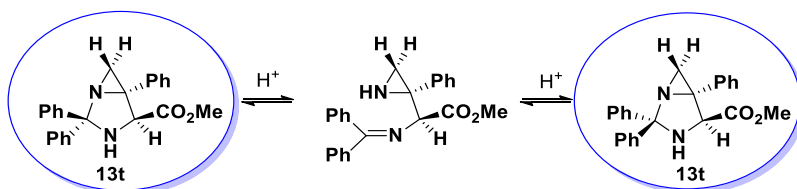
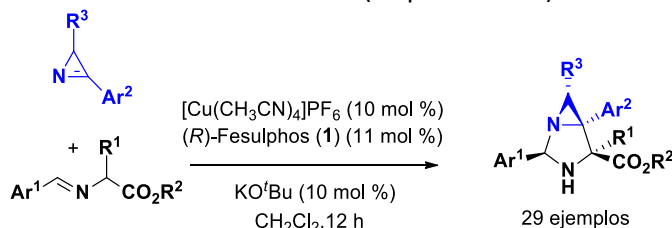


Figura 3. 5

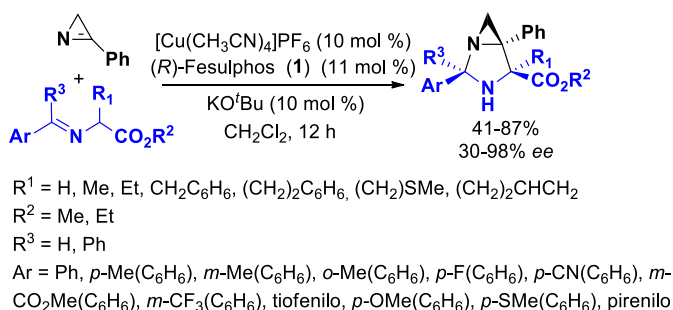
3.6 Conclusiones

1. Se ha desarrollado un método catalítico asimétrico para la cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica entre iluros de azometino y azirinas. El uso del complejo Cu(CH₃CN)₄PF₆/(*R*)-Fesulphos como sistema catalítico, KO^tBu como base, en CH₂Cl₂ como disolvente permitió la preparación de las correspondientes diazabicyclo[3.1.0]hexanos con buenos rendimientos y excelentes excesos enantioméricos (Esquema 3. 38).



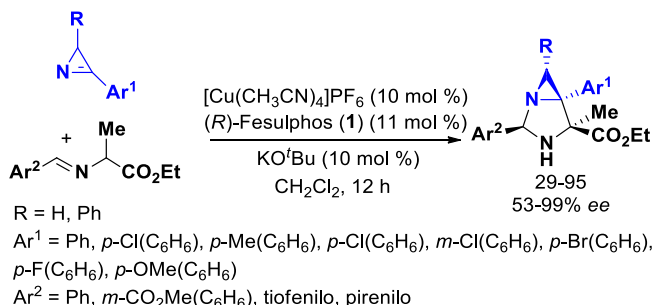
Esquema 3. 38

2. La reacción mostró un amplio alcance estructural con respecto a la sustitución en el iminoéster, tanto en el resto aromático como en la cadena lateral, siendo a su vez compatible con la utilización de cetiminoésteres. En todos los casos se obtuvieron rendimientos de moderados a buenos y altos excesos enantioméricos (Esquema 3. 39).



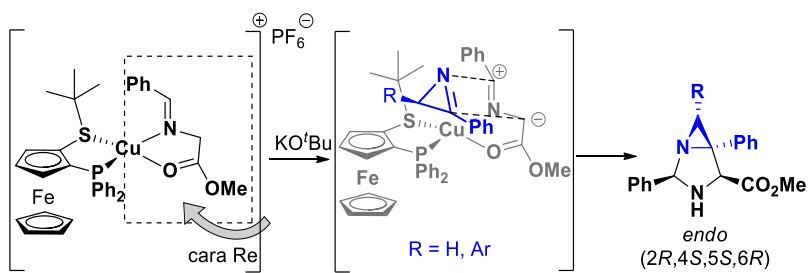
Esquema 3. 39

3. El uso de 2*H*-azirinas diferentemente sustituidas en el anillo aromático también transcurrió de forma eficaz y con excelente enantioselectividad. La reacción con azirinas 2,3-disustituidas proporcionó un único diastereoisómero con buenas enantioselectividades. Estos resultados indican que ha tenido lugar una resolución cinética de la diarilazirina (Esquema 3. 40).



Esquema 3. 40

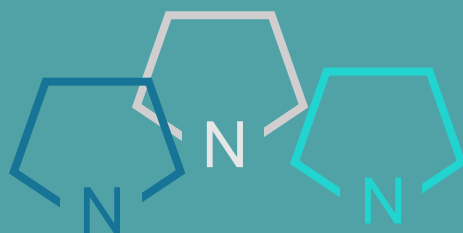
4. Las configuraciones relativas y absolutas de los aductos obtenidos se establecieron por difracción de rayos X y dicroísmo circular. Estas son las esperadas de acuerdo con el modelo estereoquímico del ligando (R)-Fesulphos previamente establecido por nuestro grupo investigador (Esquema 3. 41).



Esquema 3. 41

Capítulo 4:

Parte experimental



4.1 Técnicas y materiales

4.1.1 Técnicas Generales

- **Cromatografía**

- **Cromatografía en capa fina**

El seguimiento de las reacciones se ha efectuado por cromatografía en capa fina utilizando cromatofolios de aluminio con gel de sílice (*Merck*-60 230-400 mesh) de 0.2mm de espesor.

- **Cromatografía en columna**

Las cromatografías en columna se realizaron con gel de sílice (*Merck*, 230-400 mesh ASTM) o con alúmina (*Merck*-90, actividad I). El eluyente se indica en cada caso, así como las proporciones relativas de disolventes en volumen/volumen.

- **Cromatografía líquida de alta resolución (HPLC)**

Los excesos enantioméricos (*ee*) se han determinado en un aparato Agilent 1100 empleando las columnas quirales Daicel Chiralpak AD, AS-H, OJ-H, IA, IB, IC o Chiralcel OD. El flujo (mL/min) y el eluyente utilizado se indica en cada caso.

Las muestras para el análisis por HPLC se disuelven en metanol o isopropanol y se utilizan rápidamente para minimizar la formación de productos de descomposición.

- **Cromatografía de fluidos supercríticos (SFC)**

Algunos de los excesos enantioméricos se determinaron en una cromatografía de fluidos supercríticos (SFC). Los cromatogramas se adquirieron en un instrumento Agilent Technologies 1260 Infinity Series con un módulo SFC y un detector UV-Vis, empleando columnas quirales Daicel Chiralpak IA, IB, IC, ID e IG. Las condiciones exactas para el análisis se especifican en cada caso.

La preparación de las muestras se hizo de igual manera que para el HPLC.

- **Espectrometría de resonancia magnética nuclear (RMN)**

Los espectros de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN se han realizado a temperatura ambiente en equipos *Bruker* AV-300, AVII-300 y AVIII-HD-300 (300 y 75 MHz, respectivamente) o *Bruker* DRX-500 (500 y 125 MHz, respectivamente) indicado para cada caso. Los desplazamientos químicos (δ) se dan en ppm, tomando como referencia el

disolvente empleado, CDCl_3 (7.26 y 77.0 ppm) o acetona- d_6 (2.05 y 29.3). Para los espectros realizados en otros disolventes como CD_3OD (3.31 y 49.0 ppm), D_2O (4.80 ppm), DMSO (2.5 ppm y 39.5 ppm) o C_6D_6 (7.27 y 128.0 ppm) se indica entre paréntesis el disolvente deuterado utilizado.

Los espectros bidimensionales COSY, NOESY y correlación heteronuclear ^1H - ^{13}C se realizaron en un espectrómetro *Bruker AVIII-HD-300 o DRX-500*, en el servicio interdepartamental de investigación (Sidl) de la Universidad Autónoma de Madrid.

Para la descripción de los espectros se han empleado las siguientes abreviaturas: m (multiplete), s (singlete), sa (singlete ancho), d (doblete), t (triplete), c (cuartete), q (quintete), sext. (sextete), sept. (septete), etc.

- **Espectrometría de masas**

Los espectros de masas (EM) y los espectros de masas de alta resolución (EMAR) se han registrado en un espectrómetro *Waters GC-TOF* usando técnicas de impacto electrónico (IE) o en un espectrómetro *Waters VG Autospect* con analizador de sector magnético, por bombardeo con átomos rápidos (FAB). Los resultados se expresan en función de la relación masa/carga (m/e) y los valores entre paréntesis corresponden a las intensidades relativas al pico base (100%). También se han empleado las técnicas de electroespray (ES) como modo de ionización en un espectrómetro ABSciex *QSTAR pulsari* con un analizador de muestra *QTOF*.

- **Punto de fusión**

Los puntos de fusión (Pf) se han determinado en un aparato *Büchi*, en tubos capilares abiertos.

- **Rotaciones específicas**

Los valores de rotación óptica ($[\alpha]_D$) se han medido a temperatura ambiente en un polarímetro *Perkin Elmer 241C y Perkin Elmer 141*. En cada caso se indica el disolvente y la concentración (mg/mL) utilizados.

4.1.2 Disolventes, reactivos y condiciones de reacción

- **Disolventes**

El diclorometano, tolueno, acetonitrilo y tetrahidrofurano anhidros fueron empleados tras un sistema de purificado PureSolv MD. Otros disolventes anhidros utilizados se secaron y almacenaron sobre tamiz molecular 3 o 4 Å bajo atmósfera

de argón. Previamente el tamiz molecular se activó en microondas doméstico (500 W, 2 min) y se secó a presión reducida, repitiendo este proceso dos veces. Dichos disolventes se dejaron reposar en presencia del tamiz activado durante una semana antes de su utilización.

- **Reactivos**

En casi todos los casos los reactivos comerciales se utilizaron sin purificación previa.

- **Condiciones de reacción**

En general, las reacciones se han llevado a cabo en condiciones anhidras, bajo atmósfera de argón.

- **Preparación de los productos racémicos para la determinación por HPLC**

Las pirrolidinas racémicas se han preparado de acuerdo con los procedimientos generales de las cicloadiciones empleando diferentes ligandos racémicos como (\pm)-BINAP, PPh_3 o dppf.

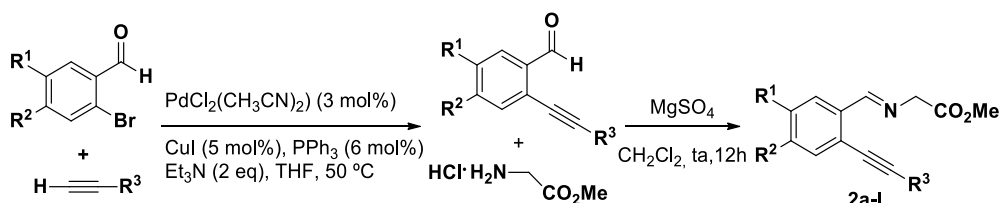
- **Preparación de sílica desactivada**

La sílica se desactivó compactando la columna cromatográfica con 5 volúmenes de columna de ciclohexano con un 10% de Et_3N , seguido de 2 volúmenes de columna de ciclohexano.

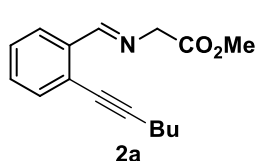
4.2 Síntesis asimétrica de hexahidropirroloisoquinolinas mediante secuencia cicloadición 1,3-dipolar-hidroaminación.

4.2.1 Síntesis de las iminas de partida

Procedimiento general:



(*E*)-*N*-[(2-(hex-1-in-1-il)fenil)metilen]glicinato de metilo (**2a**)

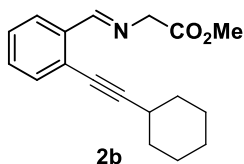


Sobre una suspensión de $\text{Pd}(\text{CH}_3\text{CN})_2\text{Cl}_2$ (19.45 mg, 0.15 mmol), PPh_3 (39.3 mg, 0.30 mmol), CuI (23.8 mg, 0.25 mmol) y 2-bromobenzaldehído (0.58 mL, 0.92 g, 5.0 mmol) en THF (6 mL) se adiciona, bajo atmósfera de argón, 1-hexino (0.68 mL, 493 mg, 6.0 mmol) y Et_3N (1.4 mL, 1.0 g, 10.0 mmol). La

mezcla de reacción se mantiene bajo agitación a 50 °C durante 12h, se diluye con 10 mL de CH_2Cl_2 y se filtra sobre Celita®. El disolvente se elimina bajo presión reducida para dar lugar al 2-(hex-1-enil)benzaldehído, que se usa sin purificación previa en el siguiente paso de reacción.¹⁷⁷ Sobre una suspensión del clorohidrato de glicinato de metilo (1.60 g, 18.0 mmol), MgSO_4 (2.17 g, 18.0 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (8 mL) se adiciona Et_3N (2.5 mL, 18.0 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos y se añade 2-(hex-1-enil)benzaldehído (1.78 g, 9.0 mmol) en CH_2Cl_2 (2 mL). La reacción se mantiene bajo agitación durante 12 h, se filtra sobre Celita® y se lava con agua (2 x 5 mL) y una disolución saturada de NaCl (2 x 5 mL). La fase orgánica resultante se seca sobre MgSO_4 y posteriormente el disolvente se elimina bajo presión reducida para dar lugar al iminoéster **2a** como un aceite marrón (1.49 g, 65%) que se utiliza sin purificación previa en la etapa de cicloadición.

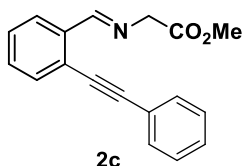
¹H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 8.70 (s, 1H, CH=N), 7.97 (d, J = 7.8 Hz, 1H, Ar), 7.41 – 7.23 (m, 3H, Ar), 4.41 (s, 2H, N-CH₂), 3.72 (s, 3H, CO₂CH₃), 2.44 (t, J = 6.9 Hz, 2H, CH₂), 1.62 – 1.49 (m, 2H, CH₂), 1.49 – 1.37 (m, 2H, CH₂), 0.97 – 0.85 (m, 3H, CH₃).

¹⁷⁷ Park, J. H. Bhilare, S. V. Youn, S. W. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2228.

(E)-N-[(2-(Ciclohexiletinil)fenil)metilen]glicinato de metilo (2b)

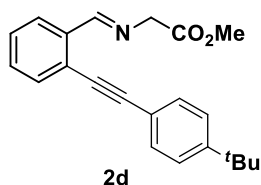
Seguindo el procedimiento general, la reacción del 2-bromobenzaldehído (0.58 mL, 0.92 g, 5.0 mmol) con ciclohexilacetileno (0.59 mL, 649 mg, 6.0 mmol) en presencia de $\text{Pd}(\text{CH}_3\text{CN})_2\text{Cl}_2$ (19.45 mg, 0.15 mmol), PPh_3 (39.3 mg, 0.30 mmol), CuI (23.8 mg, 0.25 mmol) y Et_3N (1.4 mL, 1.0 g, 10.0 mmol) en THF (6 mL) da lugar al 2-(ciclohex-1-ynil)benzaldehído. La posterior reacción del 2-(ciclohexiletinil)benzaldehído (201.9 mg, 0.95 mmol) con el clorohidrato de glicinato de metilo (239 mg, 1.9 mmol) en presencia de MgSO_4 (228 mg, 1.9 mmol) y Et_3N (0.26 mL, 1.9 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (3 mL) dio lugar a la imina **2b** (262 mg, 93%) como un aceite amarillo.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 8.81 (s, 1H, $\text{CH}=\text{N}$), 8.07 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, Ar), 7.45 – 7.27 (m, 3H, Ar), 4.45 (s, 2H, $\text{N}-\text{CH}_2$), 3.79 (s, 3H, CO_2CH_3), 2.72 – 2.58 (m, 1H, CH), 1.97 – 1.83 (m, 2H, CH_2), 1.82 – 1.69 (m, 2H, CH_2), 1.64 – 1.49 (m, 3H, CH_2), 1.45 – 1.31 (m, 3H, CH_2).

(E)-N-[(2-(Feniletinil)fenil)metilen]glicinato de metilo (2c)

Seguindo el procedimiento general, la reacción del 2-bromobenzaldehído (0.58 mL, 0.92 g, 5.0 mmol) con fenilacetileno (0.66 mL, 612 mg, 6.0 mmol) en presencia de $\text{Pd}(\text{CH}_3\text{CN})_2\text{Cl}_2$ (19.45 mg, 0.15 mmol), PPh_3 (39.3 mg, 0.30 mmol), CuI (23.8 mg, 0.25 mmol) y Et_3N (1.4 mL, 1.0 g, 10.0 mmol) en THF (6 mL) da lugar al 2-(feniletinil)benzaldehído. La posterior reacción del 2-(feniletinil)benzaldehído (300 mg, 1.45 mmol) con el clorohidrato de glicinato de metilo (258 mg, 2.90 mmol) en presencia de MgSO_4 (349 mg, 2.90 mmol) y Et_3N (404 μL , 2.90 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (6 mL) dio lugar a la imina **2c** (242 mg, 87%) como un aceite marrón.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 8.94 (s, 1H, $\text{CH}=\text{N}$), 8.19 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H, Ar), 7.68 – 7.59 (m, 3H, Ar), 7.52 – 7.37 (m, 5H, Ar), 4.56 (s, 2H, $\text{N}-\text{CH}_2$), 3.83 (s, 3H, CO_2CH_3).

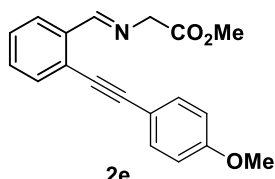
(E)-N-[(2-(4-*tert*-Butilfeniletinil)fenil)metilen]glicinato de metilo (2d)

Seguindo el procedimiento general, la reacción del 2-bromobenzaldehído (0.58 mL, 0.92 g, 5.0 mmol) con 4-*tert*-butilfenilacetileno (1.08 mL, 949 mg, 6.0 mmol) en presencia de $\text{Pd}(\text{CH}_3\text{CN})_2\text{Cl}_2$ (19.45 mg, 0.15 mmol), PPh_3 (39.3 mg, 0.30 mmol), CuI (23.8 mg, 0.25 mmol) y Et_3N (1.4 mL, 1.0 g, 10.0 mmol) en THF (6 mL) da lugar al 2-((4-(*tert*-butil)fenil)etinil)benzaldehído. La posterior reacción del 2-((4-(*tert*-butil)fenil)etinil)benzaldehído (656 mg, 2.5 mmol) con el clorohidrato de

glicinato de metilo (445 mg, 5.0 mmol) en presencia de MgSO_4 (601 mg, 5.0 mmol) y Et_3N (0.7 mL, 5.0 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (10 mL) dio lugar a la imina **2d** (805 mg, 97%) como un aceite marrón.

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 8.94 (s, 1H, $\text{CH}=\text{N}$), 8.17 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, Ar), 7.65 – 7.38 (m, 7H, Ar), 4.55 (s, 2H, $\text{N}-\text{CH}_2$), 3.84 (s, 3H, CO_2CH_3), 1.42–1.35 (m, 9H, ^tBu).

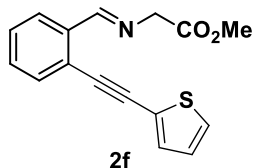
(*E*)-*N*-[(2-(4-Metoxifeniletinil)fenil)glicinato de metilo (**2e**)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción del 2-bromobenzaldehído (0.58 mL, 0.92 g, 5.0 mmol) con 4-etinilanisol (0.78 mL, 793 mg, 6.0 mmol) en presencia de $\text{Pd}(\text{CH}_3\text{CN})_2\text{Cl}_2$ (19.45 mg, 0.15 mmol), PPh_3 (39.3 mg, 0.30 mmol), CuI (23.8 mg, 0.25 mmol) y Et_3N (1.4 mL, 1.0 g, 10.0 mmol) en THF (6 mL) da lugar al 2-((4-metoxifenil)etinil)benzaldehído. La posterior reacción del 2-((4-metoxifenil)etinil)benzaldehído (52.0 mg, 0.22 mmol) con el clorohidrato de glicinato de metilo (39.2 mg, 0.44 mmol) en presencia de MgSO_4 (53.0 mg, 0.44 mmol) y Et_3N (61.3 μL , 0.44 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (3 mL) dio lugar a la imina **2e** (60.8 mg, 90%) como un aceite marrón.

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 8.94 (s, 1H, $\text{CH}=\text{N}$), 8.23 – 8.12 (m, 1H, Ar), 7.62 – 7.37 (m, 5H, Ar), 6.99 – 6.92 (m, 2H, Ar), 4.53 (s, 2H, $\text{N}-\text{CH}_2$), 3.87 (s, 3H, CO_2CH_3), 3.83 (s, 3H, OCH_3).

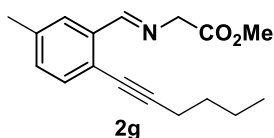
(*E*)-*N*-[(2-(Tiofen-2-iletinil)fenil)metilen]glicinato de metilo (**2f**)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción del 2-bromobenzaldehído (0.58 mL, 0.92 g, 5.0 mmol) con 2-etiniltiofeno (649 mg, 6.0 mmol) en presencia de $\text{Pd}(\text{CH}_3\text{CN})_2\text{Cl}_2$ (19.45 mg, 0.15 mmol), PPh_3 (39.3 mg, 0.30 mmol), CuI (23.8 mg, 0.25 mmol) y Et_3N (1.4 mL, 1.0 g, 10.0 mmol) en THF (6 mL) da lugar al 2-(tiofen-2-iletinil)benzaldehído. La posterior reacción del 2-(tiofen-2-iletinil)benzaldehído (106 mg, 0.5 mmol) con el clorohidrato de glicinato de metilo (89.1 mg, 1.0 mmol) en presencia de MgSO_4 (120.3 mg, 1.0 mmol) y Et_3N (139 μL , 1.0 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (8 mL) dio lugar a la imina **2f** (122 mg, 86%) como un aceite marrón.

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 8.75 (s, 1H, $\text{CH}=\text{N}$), 8.05 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, Ar), 7.57 – 7.24 (m, 5H, Ar), 7.03 – 6.93 (m, 1H, Ar), 4.43 (s, 2H, $\text{N}-\text{CH}_2$), 3.72 (s, 3H, CO_2CH_3).

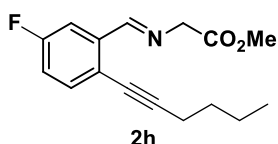
(E)-N-[(2-(Hex-1-in-1-il)-5-metilfenil)metilen]glicinato de metilo (2g)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción del 2-bromo-5-metilbenzaldeído (0.99 g, 5.0 mmol) con 1-hexino (0.68 mL, 493 mg, 6.0 mmol) en presencia de $\text{Pd}(\text{CH}_3\text{CN})_2\text{Cl}_2$ (19.45 mg, 0.15 mmol), PPh_3 (39.3 mg, 0.30 mmol), CuI (23.8 mg, 0.25 mmol) y Et_3N (1.4 mL, 1.0 g, 10.0 mmol) en THF (6 mL) da lugar al 2-(hex-1-in-1-il)-5-metilbenzaldeído. La posterior reacción del 2-(hex-1-in-1-il)-5-metilbenzaldeído (64.0 mg, 0.32 mmol) con el clorhidrato de glicinato de metilo (57.0 mg, 0.64 mmol) en presencia de MgSO_4 (77.0 mg, 0.64 mmol) y Et_3N (89 μL , 0.64 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (5 mL) dio lugar a la imina **2g** (72.4 mg, 83%) como un aceite marrón.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 8.66 (s, 1H, $\text{CH}=\text{N}$), 7.87 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, Ar), 7.19 – 7.08 (m, 1H, Ar), 7.03 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, Ar), 4.35 (s, 2H, $\text{N}-\text{CH}_2$), 3.69 (s, 3H, CO_2CH_3), 2.43 – 2.33 (m, 2H, CH_2), 2.24 (s, 3H, ArCH_3), 1.59 – 1.30 (m, 4H, CH_2), 0.87 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH_3).

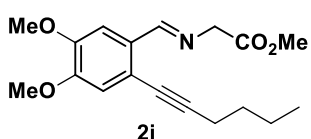
(E)-N-[(5-Fluoro-2-(hex-1-in-1-il)fenil)metilen]glicinato de metilo (2h)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción del 2-bromo-5-fluorobenzaldeído (1.01 g, 5.0 mmol) con 1-hexino (0.68 mL, 493 mg, 6.0 mmol) en presencia de $\text{Pd}(\text{CH}_3\text{CN})_2\text{Cl}_2$ (19.45 mg, 0.15 mmol), PPh_3 (39.3 mg, 0.30 mmol), CuI (23.8 mg, 0.25 mmol) y Et_3N (1.4 mL, 1.0 g, 10.0 mmol) en THF (6 mL) da lugar al 5-fluoro-2-(hex-1-in-1-il)benzaldeído. La posterior reacción del 5-fluoro-2-(hex-1-in-1-il)benzaldeído (204 mg, 1.0 mmol) con el clorhidrato de glicinato de metilo (133.6 mg, 1.5 mmol) en presencia de MgSO_4 (210 mg, 1.8 mmol) y Et_3N (209 μL , 1.5 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (12 mL) dio lugar a la imina **2h** (274 mg, 99%) como un aceite marrón.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 8.71 (s, 1H, $\text{CH}=\text{N}$), 7.74 (dd, $J = 9.5, 2.5$ Hz, 1H, Ar), 7.42 – 7.38 (m, 1H, Ar), 7.05 (td, $J = 8.3, 2.6$ Hz, 1H, Ar), 4.45 (s, 2H, $\text{N}-\text{CH}_2$), 3.78 (s, 3H, CO_2CH_3), 2.55 – 2.40 (m, 2H, CH_2), 1.67 – 1.36 (m, 4H, CH_2), 1.01 – 0.86 (m, 3H, CH_3).

(E)-N-[(2-(Hex-1-in-1-il)-4,5-dimetoxifenil)metilen]glicinato de metilo (2i)

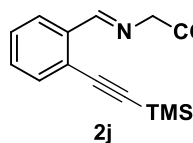


Siguiendo el procedimiento general, la reacción del 2-bromo-4,5-dimetoxibenzaldeído (1.23 g, 5.0 mmol) con 1-hexino (0.68 mL, 493 mg, 6.0 mmol) en presencia de $\text{Pd}(\text{CH}_3\text{CN})_2\text{Cl}_2$ (19.45 mg, 0.15 mmol), PPh_3 (39.3 mg, 0.30 mmol), CuI (23.8 mg, 0.25 mmol) y Et_3N (1.4 mL, 1.0 g, 10.0 mmol) en THF (6 mL) da lugar al 2-(hex-1-in-1-il)-4,5-dimetoxibenzaldeído. La posterior reacción del 2-(hex-1-in-1-il)-4,5-dimetoxibenzaldeído (0.6 g, 2.5 mmol)

con el clorohidrato de glicinato de metilo (0.4 g, 5.0 mmol) en presencia de MgSO_4 (0.60 g, 5.0 mmol) y Et_3N (0.7 mL, 5.0 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (3.5 mL) dio lugar a la imina **2i** (0.7 g, 91%) como un aceite marrón.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 8.68 (s, 1H, $\text{CH}=\text{N}$), 7.53 (s, 1H, Ar), 6.85 (s, 1H, Ar), 4.41 (s, 2H, $\text{N}-\text{CH}_2$), 3.91 (s, 3H, CO_2CH_3), 3.88 (s, 3H, OCH_3), 3.76 (s, 3H, OCH_3), 2.43 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H, CH_2), 1.65 – 1.40 (m, 4H, CH_2), 0.94 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH_3).

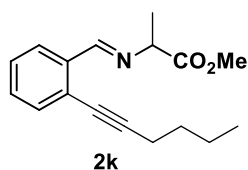
(E)-Metil 2-((2-((trimetilsilil)etinin)benciliden)amino)propanoato (2j)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción del 2-bromobenzaldehído (0.58 mL, 0.92 g, 5.0 mmol) con trimetilsililacetileno (1.69 mL, 1.18 g, 12.0 mmol) en presencia de $\text{Pd}(\text{CH}_3\text{CN})_2\text{Cl}_2$ (19.45 mg, 0.15 mmol), PPh_3 (39.3 mg, 0.30 mmol), CuI (23.8 mg, 0.25 mmol) y Et_3N (1.4 mL, 1.0 g, 10.0 mmol) en THF (6 mL) da lugar al 2-((trimetilsilil)etinin)benzaldehído. La posterior reacción del 2-((trimetilsilil)etinin)benzaldehído (3.0 g, 15.0 mmol) con el clorohidrato de glicinato de metilo (1.3 g, 15.0 mmol) en presencia de MgSO_4 (2.7 g, 22.3 mmol) y Et_3N (2.3 mL, 16.4 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (3.5 mL) dio lugar a la imina **2j** (3.7 g, 91%) como un aceite marrón.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 8.74 (s, 1H, $\text{CH}=\text{N}$), 7.77 – 7.81 (m, 1H, Ar), 7.45 – 7.50 (m, 3H, Ar), 4.55 (s, 2H, $\text{N}-\text{CH}_2$), 3.68 (s, 3H, CO_2CH_3), 0.8 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$).

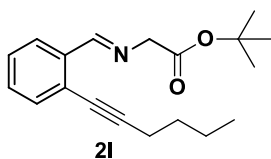
(E)-N-[(2-(Hex-1-in-1-il)fenil)metilen]alaninato de metilo (2k)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción del 2-bromobenzaldehído (0.58 mL, 0.92 g, 5.0 mmol) con 1-hexino (0.68 mL, 493 mg, 6.0 mmol) en presencia de $\text{Pd}(\text{CH}_3\text{CN})_2\text{Cl}_2$ (19.45 mg, 0.15 mmol), PPh_3 (39.3 mg, 0.30 mmol), CuI (23.8 mg, 0.25 mmol) y Et_3N (1.4 mL, 1.0 g, 10.0 mmol) en THF (6 mL) da lugar al 2-(hex-1-inil)benzaldehído. La posterior reacción del 2-(hex-1-inil)benzaldehído (0.20 g, 1.1 mmol) con el clorohidrato de alaninato de metilo (0.30 g, 2.2 mmol) en presencia de MgSO_4 (0.26 g, 2.2 mmol) y Et_3N (0.3 mL, 2.2 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (3 mL) dio lugar a la imina **2k** (0.27 g, 92%) como un aceite marrón.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 8.84 (s, 1H, $\text{CH}=\text{N}$), 8.21 – 7.94 (m, 1H, Ar), 7.47 – 7.39 (m, 1H, Ar), 7.40 – 7.28 (m, 2H, Ar), 4.23 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H, $\text{N}-\text{CH}$), 3.78 (s, 3H, CO_2CH_3), 2.50 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H, CH_3), 1.74 – 1.44 (m, 6H, CH_2), 0.99 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH_3).

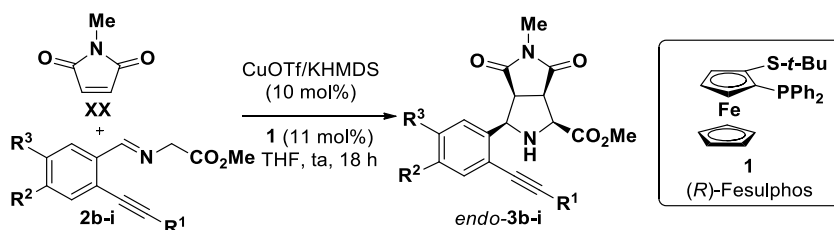
(*E*)-*N*-[(2-(Hex-1-in-1-il)fenil)metilen]glicinato de *terc*-butilo (**2I**)



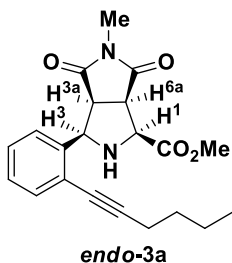
Seguendo el procedimiento general, la reacción del 2-bromobenzaldehído (0.58 mL, 0.92 g, 5.0 mmol) con 1-hexino (0.68 mL, 493 mg, 6.0 mmol) en presencia de $\text{Pd}(\text{CH}_3\text{CN})_2\text{Cl}_2$ (19.45 mg, 0.15 mmol), PPh_3 (39.3 mg, 0.30 mmol), CuI (23.8 mg, 0.25 mmol) y Et_3N (1.4 mL, 1.0 g, 10.0 mmol) en THF (6 mL) da lugar al 2-(hex-1-inil)benzaldehído. La posterior reacción del 2-(hex-1-inil)benzaldehído (0.2 g, 1.1 mmol) con el clorhidrato de glicinato de *terc*-butilo (0.36 g, 2.2 mmol) en presencia de MgSO_4 (0.26 g, 2.2 mmol) y Et_3N (0.3 mL, 2.2 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (3 mL) dio lugar a la imina **2I** (0.27 g, 92%) como un aceite marrón.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 8.77 (s, 1H, $\text{CH}=\text{N}$), 8.08 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H, Ar), 7.41 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H, Ar), 7.37 – 7.24 (m, 2H, Ar), 4.35 (s, 2H, N-CH), 2.46 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H, CO_2CH_3), 1.70 – 1.52 (m, 4H, CH_2), 1.50 (s, 9H ^tBu), 0.96 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH_3).

4.2.2 Procedimiento general para la cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica entre las iminas **2b-j** y *N*-metilmaleimida (**XX**).



(1*S*,3*R*,3*aS*,6*aR*)-3-(2-(Hex-1-in-1-il)fenil)-5-metil-4,6-dioxooctahidropirrol[3,4-*c*]pirrol-1-carboxilato de metilo (*endo*-**3a**)



Una suspensión de complejo de CuOTf /tolueno (5.17 mg, 0.01 mmol), (*R*)-Fesulphos (5.04 mg, 0.011 mmol) y KHMDS (1.99 mg, 0.01 mmol) en THF (1 mL) se agita a 40 °C durante 1 h, bajo atmósfera de argón. La mezcla resultante se enfría a temperatura ambiente y se añaden sucesivamente una disolución de la imina **2a** (33.5 mg, 0.13 mmol) en THF (1 mL) y *N*-metilmaleimida (11.1 mg, 0.10 mmol) en THF (1 mL). La mezcla de reacción se mantiene bajo agitación a temperatura ambiente durante 12 h, se diluye con 5.0 mL de CH_2Cl_2 y se filtra sobre Celita®. El disolvente se elimina bajo presión reducida y el residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna (ciclohexano- AcOEt 3:1) para dar lugar al cicloaducto *endo*-**3a** (28.7 mg, 77%, aceite marrón).

$[\alpha]_D^{20}$: - 65.7 ($c = 0.10$, CHCl_3), >95% *ee*.

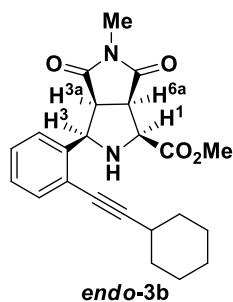
HPLC: Daicel Chiralpak AS-H, hexano-isopropanol 80-20, flujo 0.7 mL/min ($\lambda = 254$ nm), t_R : 18.6 min (1*S*,3*R*,3*aS*,6*aR*)-**3a** y 28.9 min (1*R*,3*S*,3*aR*,6*aS*)-**3a**.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7.52 – 7.48 (m, 1H, Ar), 7.48 – 7.43 (m, 1H, Ar), 7.33 – 7.27 (m, 2H, Ar), 4.89 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, H^1), 4.12 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H, H^3), 3.93 (s, 3H, CO_2CH_3), 3.72 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H, H^{6a}), 3.62 (t, $J = 7.3$ Hz, H^{3a}), 2.89 (s, 3H, N- CH_3), 2.51 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H, CH_2), 1.73 – 1.46 (m, 4H, CH_2), 1.01 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH_3).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 176.2, 174.6, 170.3, 138.4, 132.4, 127.9, 127.8, 125.7, 123.1, 95.7, 78.7, 62.2, 61.8, 52.4, 48.2, 47.7, 31.0, 25.1, 22.2, 19.4, 13.7.

HRMS (ESI+): Calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_4$, 369.1808; encontrada, 369.1798 ($[\text{M}+\text{H}]$, 100).

(1*S*,3*R*,3*aS*,6*aR*)-3-(2-(Ciclohexiletinil)fenil)-5-metil-4,6-dioxooctahidropirrololo[3,4-*c*]pirrol-1-carboxilato de metilo(endo-3b**)**



Siguiendo el procedimiento general, la reacción de la *N*-metilmaleimida (11.1 mg, 0.10 mmol) y **2b** (36.8 mg, 0.13 mmol) da lugar, tras cromatografía en columna, (ciclohexano-EtOAc 4:1), al cicloadducto *endo*-**3b** (37.5 mg, 95%, aceite marrón).

$[\alpha]_D^{20}$: +8.4 ($c=0.89$, CHCl_3), $\geq 99\%$ *ee*.

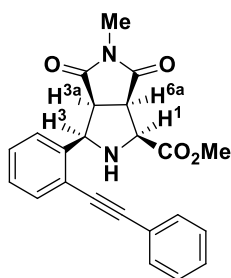
HPLC: Daicel Chiralpak IB, hexano-isopropanol 80-20, flujo 0.7 mL/min ($\lambda = 254$ nm), t_R : 17.8 min (1*R*,3*S*,3*aR*,6*aS*)-**3b** y 19.9 min (1*S*,3*R*,3*aS*,6*aR*)-**3b**.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7.49 – 7.34 (m, 2H, Ar), 7.29 – 7.18 (m, 2H, Ar), 4.85 (dd, $J = 7.6, 5.2$ Hz, 1H), 4.12 – 3.96 (m, 1H, H^1), 3.87 (s, 3H, CO_2CH_3), 3.68 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H, H^3), 3.56 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H, H^{6a}), 2.83 (s, 3H, N- CH_3), 2.72 – 2.56 (m, 1H, H^{3a}), 2.47 – 2.30 (m, 1H, CH_2), 2.00 – 1.83 (m, 2H, CH_2), 1.82 – 1.73 (m, 2H, CH_2), 1.59 – 1.50 (m, 3H, CH_2), 1.41 – 1.30 (m, 2H, CH_2).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 176.1, 174.5, 170.3, 138.4, 132.2, 127.8, 127.7, 125.6, 123.1, 99.6, 78.6, 62.1, 61.7, 52.3, 48.0, 47.5, 32.9, 32.8, 29.9, 25.9, 25.0.

HRMS (ESI+): Calculada para $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_4$, 395.1965; encontrada, 395.1948 ($[\text{M}+\text{H}]$, 100).

(1*S*,3*R*,3*aS*,6*aR*)-3-(2-(Feniletinil)fenil)-5-metil-4,6-dioxooctahidropirrollo[3,4-*c*]pirrol-1-carboxilato de metilo (*endo*-3*c*)



endo-3*c*

Seguendo el procedimiento general, la reacción de la *N*-metilmaleimida (11.1 mg, 0.10 mmol) y **2c** (36.1 mg, 0.13 mmol) da lugar, tras cromatografía en columna, (ciclohexano-EtOAc 3:1), al cicloaducto *endo*-**3c** (36.9 mg, 95%, aceite marrón).

$[\alpha]_D^{20}$: +18.7 ($c=1.03$, CHCl_3), 99% *ee*.

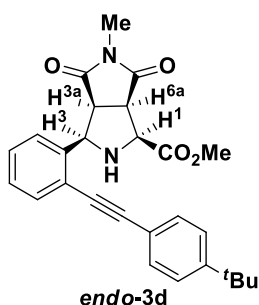
HPLC: Daicel Chiralpak AS-H, hexano-isopropanol 80-20, flujo 0.7 mL/min ($\lambda = 254$ nm), t_R : 31.2 min (1*S*,3*R*,3*aS*,6*aR*)-**3c** y 41.9 min (1*R*,3*S*,3*aR*,6*aS*)-**3c**.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7.61 – 7.56 (m, 1H, Ar), 7.55 – 7.46 (m, 3H, Ar), 7.40 – 7.29 (m, 5H, Ar), 4.93 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, H^1), 4.09 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, H^3), 3.88 (s, 3H, CO_2CH_3), 3.73 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H, H^{6a}), 3.57 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H, H^{3a}), 2.83 (s, 3H, N- CH_3), 2.47 (sa, 1H, NH).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 175.7, 174.2, 169.9, 138.4, 132.0, 131.2, 128.4, 128.3, 128.2, 127.5, 125.5, 122.7, 121.8, 93.9, 86.9, 61.7, 61.3, 52.0, 47.6, 47.3, 24.7.

HRMS (ESI+): Calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$, 368,4330; encontrada, 369.1800 ($[\text{M}+\text{H}]$, 20).

(1*S*,3*R*,3*aS*,6*aR*)-3-(2-(4-*terc*-Butilfeniletinil)fenil)-5-metil-4,6-dioxooctahidropirrollo[3,4-*c*]pirrol-1-carboxilato de metilo (*endo*-3*d*)



endo-3*d*

Seguendo el procedimiento general, la reacción de la *N*-metilmaleimida (11.1 mg, 0.10 mmol) y **2d** (43.3 mg, 0.13 mmol) da lugar, tras cromatografía en columna, (ciclohexano-EtOAc 4:1) *endo*-**3d** (40.5 mg, 91%, sólido marrón).

$[\alpha]_D^{20}$: +46.9 ($c=0.22$, CHCl_3), 96% *ee*.

Pf.: 117-119 °C.

HPLC: Daicel Chiralpak IA, hexano-isopropanol 80-20, flujo 0.7 mL/min ($\lambda = 254$ nm), t_R : 36.8 min (1*S*,3*R*,3*aS*,6*aR*)-**3d** y 54.7 min (1*R*,3*S*,3*aR*,6*aS*)-**3d**.

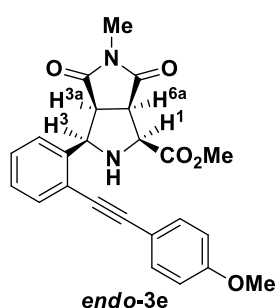
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7.60 – 7.54 (m, 1H, Ar), 7.49 – 7.43 (m, 3H, Ar), 7.42 – 7.35 (m, 2H, Ar), 7.32 – 7.27 (m, 2H, Ar), 4.92 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, H^1), 4.07 (d, $J = 7.0$

Hz, 1H, H³), 3.87 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.73 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H, H^{6a}), 3.55 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, H^{3a}), 2.83 (s, 3H, N-CH₃), 1.34 (s, 9H, CH₃ ^{*t*}Bu).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 176.1, 174.6, 170.3, 152.1, 138.8, 132.3, 131.3, 128.6, 127.9, 125.9, 125.6, 122.4, 120.1, 94.5, 86.7, 62.2, 61.7, 52.4, 48.1, 47.7, 34.9, 31.3, 25.1.

HRMS (ESI+): Calculada para C₂₇H₂₉N₂O₄, 445.2121; encontrada, 445.2117 ([M+H], 100).

(1*S*,3*R*,3*aS*,6*aR*)-3-(2-(4-Metoxifeniletinil)fenil)-5-metil-4,6-dioxooctahidropirrol-3,4-*c*]pirrol-1-carboxilato de metilo (*endo*-3e**)**



Seguendo el procedimiento general, la reacción de la *N*-metilmaleimida (11.1 mg, 0.10 mmol) y **2e** (40.0 mg, 0.13 mmol) da lugar, tras cromatografía en columna, (ciclohexano-EtOAc 3:1), al cicloaducto *endo*-**3e** (39.8 mg, 95%, aceite marrón).

[α]_D²⁰: +53.3 (*c*=0.17, CHCl₃), ≥98% *ee*.

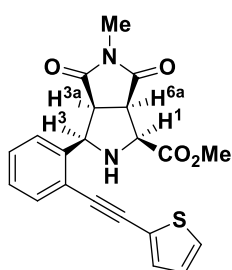
HPLC: Daicel Chiralpak IB, hexano-isopropanol 70-30, flujo 0.7 mL/min (λ = 254 nm), *t*_R: 36.8 min (1*R*,3*S*,3*aR*,6*aS*)-**3e** y 54.7 min (1*S*,3*R*,3*aS*,6*aR*)-**3e**.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.65 – 7.50 (m, 1H, Ar), 7.51 – 7.41 (m, 3H, Ar), 7.35 – 7.06 (m, 2H, Ar), 7.01 – 6.69 (m, 2H, Ar), 4.90 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, H¹), 4.08 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H, H³), 3.87 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.83 (s, 3H, OCH₃), 3.72 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H, H^{6a}), 3.57 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, H^{3a}), 2.82 (s, 3H, N-CH₃).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 176.1, 174.6, 170.3, 159.9, 138.5, 133.0, 132.2, 128.4, 127.8, 125.9, 122.5, 115.1, 114.2, 94.4, 86.0, 62.1, 61.7, 55.4, 52.3, 48.0, 47.7, 25.0.

HRMS (ESI+): Calculada para C₂₄H₂₃N₂O₅, 419.1601; encontrada, 419.1583 ([M+H], 100).

(1*S*,3*R*,3*aS*,6*aR*)-3-(2-(Tiofen-2-iletinil)fenil)-5-metil-4,6-dioxooctahidropirrol-3,4-*c*]pirrol-1-carboxilato de metilo (*endo*-3f**)**



endo-**3f**

Seguendo el procedimiento general, la reacción de la *N*-metilmaleimida (11.1 mg, 0.10 mmol) y **2f** (36.8 mg, 0.13 mmol) da lugar, tras cromatografía en columna, (ciclohexano-EtOAc 3:1), al cicloaducto *endo*-**3f** (24.9 mg, 63%, aceite marrón).

$[\alpha]_D^{20}$: +3.3 ($c=0.12$, CHCl₃), $\geq 98\%$ *ee*.

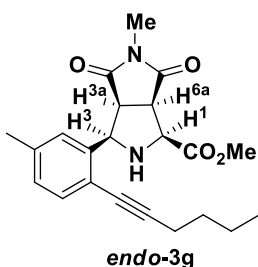
HPLC: Daicel Chiralpak IB, hexano-isopropanol 70-30, flujo 0.7 mL/min ($\lambda = 254$ nm), t_R : 36.8 min (1*R*,3*S*,3*aR*,6*aS*)-**3f** y 54.7 min (1*S*,3*R*,3*aS*,6*aR*)-**3f**.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 7.58 – 7.53 (m, 1H, Ar), 7.51 – 7.45 (m, 1H, Ar), 7.34 – 7.27 (m, 4H, Ar), 7.03 (dd, $J = 5.1, 3.7$ Hz, 1H, Ar), 4.89 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, H¹), 4.11 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H, H³), 3.88 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.76 – 3.67 (m, 1H, H^{6a}), 3.64 – 3.55 (m, 1H, H^{3a}), 2.83 (s, 3H, N-CH₃).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 176.1, 174.6, 170.3, 138.8, 132.3, 132.1, 129.1, 128.0, 127.8, 127.4, 126.0, 123.1, 122.0, 91.1, 87.6, 62.1, 61.8, 52.5, 48.1, 47.8, 25.2.

HRMS (ESI⁺): Calculada para C₂₁H₁₇N₂O₅S, 409.0852; encontrada, 409.0850 ([M+H], 70).

(1*S*,3*R*,3*aS*,6*aR*)-3-(2-(Hex-1-in-1-il)-5-metilfenil)-5-metil-4,6-dioxooctahidropirrol-3,4-*c*]pirrol-1-carboxilato de metilo (*endo*-3g**)**



endo-**3g**

Seguendo el procedimiento general, la reacción de la *N*-metilmaleimida (11.1 mg, 0.10 mmol) y **2g** (35.3 mg, 0.13 mmol) da lugar, tras cromatografía en columna, (ciclohexano-EtOAc 3:1), al cicloaducto *endo*-**3g** (36.7 mg, 96%, sólido amarillo).

Pf: 88-90 °C.

$[\alpha]_D^{20}$: +85.5 ($c=0.8$, CHCl₃), 81% *ee*.

HPLC: Daicel Chiralpak IB, hexano-isopropanol 80-20, flujo 0.7 mL/min ($\lambda = 210$ nm), t_R : 44.0 min (1*R*,3*S*,3*aR*,6*aS*)-**3g** y 59.2 min (1*S*,3*R*,3*aS*,6*aR*)-**3g**.

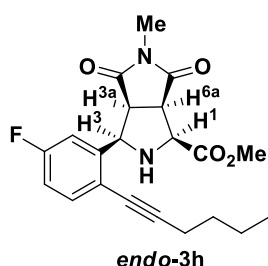
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.37 – 7.16 (m, 2H, Ar), 7.14 – 6.97 (m, 1H, Ar), 4.80 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, H¹), 4.07 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H, H³), 3.89 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.76 – 3.42 (m, 2H, H^{6a} y H^{3a}), 2.85 (s, 3H, N-CH₃), 2.46 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H, CH₂), 2.30 (s, 3H, Ar-CH₃),

1.66 – 1.39 (m, 4H, CH₂), 0.96 (t, J = 7.2 Hz, 3H, CH₃).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 176.3, 174.8, 170.4, 137.4, 135.2, 133.1, 128.9, 125.7, 122.8, 95.2, 78.7, 62.8, 61.8, 52.4, 48.2, 47.8, 31.0, 25.1, 22.2, 21.1, 19.4, 13.8.

HRMS (ESI+): Calculada para C₂₂H₂₇N₂O₄, 383.1965; encontrada, 383.1963 ([M+H], 100).

(1*S*,3*R*,3*aS*,6*aR*)-3-(5-Fluoro-2-(hex-1-in-1-il)fenil)-5-metil-4,6-dioxo octahidropirrol [3,4-*c*]pirrol-1-carboxilato de metilo (*endo*-3h**)**



Siguiendo el procedimiento general, la reacción de la *N*-metilmaleimida (11.1 mg, 0.10 mmol) y **2h** (35.8 mg, 0.13 mmol) da lugar, tras cromatografía en columna, (ciclohexano-EtOAc 3:1), al cicloaducto *endo*-**3h** (26.6 mg, 93%, aceite amarillo).

$[\alpha]_D^{20}$: +40.9 (c =0.10, CHCl₃), 96% *ee*.

HPLC: Daicel Chiralpak AS-H, hexano-isopropanol 80-20, flujo 0.7 mL/min (λ = 254 nm), t_R : 18.7 min (1*S*,3*R*,3*aS*,6*aR*)-**3h** y 31.7min (1*R*,3*S*,3*aR*,6*aS*)-**3h**.

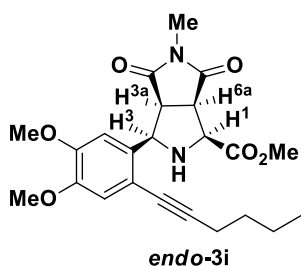
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.40 (dd, J = 8.4, 5.6 Hz, 1H, Ar), 7.16 (dd, J = 9.8, 2.6 Hz, 1H, Ar), 6.97 – 6.83 (m, 1H, Ar), 4.78 (d, J = 8.2 Hz, 1H, H¹), 4.05 (d, J = 6.8 Hz, 1H, H³), 3.86 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.65 (t, J = 8.0 Hz, 1H, H^{6a}), 3.55 (t, J = 7.3 Hz, 1H, H^{3a}), 2.83 (s, 3H, N-CH₃), 2.43 (t, J = 7.0 Hz, 2H, CH₂), 1.71 – 1.37 (m, 4H, CH₂), 0.94 (t, J = 7.2 Hz, 3H, CH₃).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 176.0, 174.4, 170.1, 162.3 (d, J = 248.7 Hz), 141.5 (d, J = 7.7 Hz), 134.0 (d, J = 8.2 Hz), 119.1 (d, J = 3.3 Hz), 114.9 (d, J = 22.0 Hz), 113.2 (d, J = 24.0 Hz), 95.2, 77.7, 77.4, 77.2, 61.6, 61.6, 52.4, 47.7, 47.3, 30.9, 25.1, 22.2, 19.4, 13.7.

¹⁹F RMN (282 MHz, CDCl₃): δ -110.85.

HRMS (ESI+): Calculada para C₂₁H₂₄FN₂O₄, 387.1714; encontrada, 387.1699 ([M+H], 100).

(1*S*,3*R*,3*aS*,6*aR*)-3-(2-(Hex-1-in-1-il)-4,5-dimetoxifenil)-5-metil-4,6-dioxo octahidropirrol[3,4-*c*]pirrol-1-carboxilato de metilo (*endo*-3*i*)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción de la *N*-metilmaleimida (11.1 mg, 0.10 mmol) y **2i** (41.3 mg, 0.13 mmol) da lugar, tras cromatografía en columna, (ciclohexano-EtOAc 3:1), a una mezcla inseparable (93:7) de los cicloadductos *endo*-3*i* y *exo*-3*i* (32.6 mg, 76%, aceite marrón).

$[\alpha]_D^{20}$: +94.7 ($c=0.80$, CHCl₃), 90% *ee*.

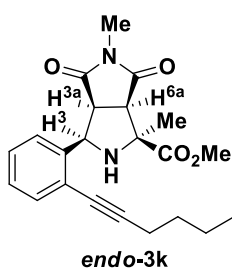
HPLC: Daicel Chiralpak IA, hexano-isopropanol 70-30, flujo 0.7 mL/min ($\lambda = 254$ nm), t_R : 24.3 min (1*R*,3*S*,3*aR*,6*aS*)-3*i* y 35.5min (1*S*,3*R*,3*aS*,6*aR*)-3*i*.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 6.92 (s, 1H, Ar), 6.86 (s, 1H, Ar), 4.79 (dd, $J = 7.4, 4.1$ Hz, 1H, H¹), 4.07 – 4.01 (m, 1H, H³), 3.87 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.85 (s, 3H, OCH₃), 3.80 (s, 3H OCH₃), 3.62 – 3.50 (m, 2H, H^{6a} y H^{3a}), 2.84 (s, 3H, N-CH₃), 2.44 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H, CH₂), 1.68 – 1.38 (m, 4H, CH₂), 0.95 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH₃).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 176.1, 174.5, 170.1, 148.8, 147.9, 131.4, 114.96, 114.5, 108.6, 93.9, 78.2, 61.7, 61.4, 56.0, 55.7, 52.1, 47.7, 47.3, 30.9, 24.6, 22.1, 19.2, 13.56.

HRMS (ESI+): Calculada para C₂₃H₂₉N₂O₆, 429.2020; encontrada, 429.2016 ([M+H], 100).

(1*S*,3*R*,3*aS*,6*aR*)-3-(2-(Hex-1-in-1-il)fenil)-1,5-dimetil-4,6-dioxooctahidropirrol[3,4-*c*]pirrol-1-carboxilato de metilo (3*k*)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción de la *N*-metilmaleimida (11.1 mg, 0.10 mmol) y **2k** (32.6 mg, 0.13 mmol) da lugar, tras cromatografía en columna, (ciclohexano-EtOAc 3:1), al cicloadducto *endo*-3*k* (23.6 mg, 76%, aceite marrón).

$[\alpha]_D^{20}$: +39.3 ($c = 0.06$, CHCl₃), 89% *ee*.

HPLC: Daicel Chiralpak AD, hexano-isopropanol 80-20, flujo 0.7 mL/min ($\lambda = 254$ nm), t_R : 18.6 min (1*R*,3*S*,3*aR*,6*aS*)-3*k* y 12.60 min (1*S*,3*R*,3*aS*,6*aR*)-3*k*.

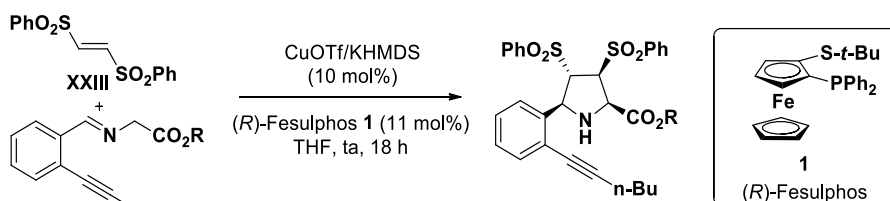
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.48 – 7.42 (m, 1H, Ar), 7.40 – 7.28 (m, 1H, Ar), 7.28 – 7.19 (m, 2H, Ar), 5.24 – 5.02 (m, 1H, H³), 3.87 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.73 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H, H^{6a}), 3.26 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H^{3a}), 2.78 (s, 3H, N-CH₃), 2.67 (sa, 1H, NH), 2.48 (t, $J = 6.8$

H_z, 2H, CH₂), 1.63 (s, 3H, CH₃ pirrolidina), 1.60 – 1.44 (m, 4H, CH₂), 0.96 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH₃).

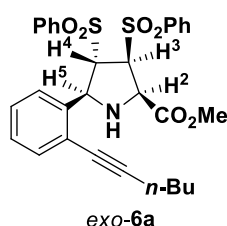
¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 176.0, 174.5, 172.9, 138.4, 132.4, 127.9, 127.7, 125.3, 123.4, 95.7, 78.7, 67.3, 60.2, 55.5, 52.7, 48.6, 30.9, 24.9, 23.8, 22.2, 19.4, 13.7.

HRMS (FB⁺): Calculada para C₂₂H₂₇N₂O₄, 383.1971; encontrada, 383.1976 ([M+H], 100).

4.2.3 Procedimiento general para la reacción 1,3-catalítica asimétrica entre las iminas **1a** y **1k** y el *trans*-bissulfoniletileno (**XXIII**).



(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-5-(2-(Hex-1-in-1-il)fenil)-3,4-bis(fenilsulfonil)pirrolidin-2-carboxilato de metilo(*exo*-**6a**)



Una suspensión de complejo de CuOTf/tolueno (5.17 mg, 0.01 mmol), (*R*)-Fesulphos (5.04 mg, 0.011 mmol), KHMDS (1.99 mg, 0.01 mmol) en THF (1mL) bajo atmósfera de argón, se agita a 40 °C durante 1h. La mezcla resultante se enfría a temperatura ambiente y se añaden sucesivamente una disolución de la imina **2a** (33.5 mg, 0.13 mmol) en THF (1mL) y *trans*-bissulfoniletileno (**XXIII**) (30.1 mg, 0.10 mmol) en THF (1 mL).

La mezcla de reacción se mantiene bajo agitación a temperatura ambiente durante 12 h, se diluye con 5.0 ml de CH₂Cl₂ y se filtra sobre Celita®. El disolvente se elimina bajo presión reducida y el residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna (ciclohexano-AcOEt 3:1) para dar lugar al cicloaducto *exo*-**6a** (60.3 mg, 82%, aceite marrón).

[α]_D²⁰: +17.6 (*c* = 0.15, CHCl₃), 96% *ee*.

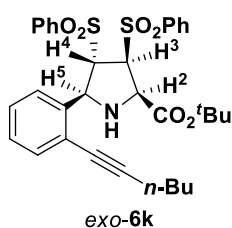
HPLC: Daicel Chiralpak IB, hexano-isopropanol 80-20, flujo 0.7 mL/min (λ = 254 nm), t_R: 17.4 min (2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-**6a** y 20.8 min (2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-**6a**.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.85 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, Ar), 7.75 – 7.56 (m, 5H, Ar), 7.54 – 7.40 (m, 2H, Ar), 7.35 – 7.04 (m, 5H, Ar), 5.20 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, H²), 4.62 (dd, *J* = 6.2, 3.0 Hz, 1H, H⁵), 4.53 (dd, *J* = 7.2, 3.0 Hz, 1H, H³), 4.26 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H, H⁴), 3.66 (s, 3H, CO₂CH₃), 2.49 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, CH₂), 1.73 – 1.42 (m, 4H, CH₂), 0.96 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH₃).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 167.6, 138.7, 138.6, 137.2, 134.5, 134.1, 132.5, 129.5, 129.2, 128.7, 128.5, 128.5, 128.2, 126.5, 124.8, 96.2, 78.3, 71.0, 67.6, 64.7, 61.6, 52.7, 30.8, 22.2, 19.5, 13.8.

HRMS (ESI⁺): Calculada para $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{NO}_6\text{S}_2$, 566.1665; encontrada, 566.1646 ([M+H], 100).

(2R,3S,4S,5S)-5-(2-(Hept-1-in-1-il)fenil)-3,4-bis(fenilsulfonil)pirrolidin-2 carboxilato de *terc*-butilo (*exo*-6k)



Seguendo el procedimiento general para la reacción del *trans*-1,2-bis(fenilsulfonil)etileno (**XXIII**) (30.8 mg, 0.10 mmol) y **2k** (44.9 mg, 0.15 mmol) da lugar, tras cromatografía en columna (ciclohexano-EtOAc 3:1), a una mezcla 92:8 de *exo*-**6k** y *endo*-**6k** (56.5 mg, 93%, aceite amarillo).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: +22.4 ($c = 0.98$, CHCl_3), 89% *ee*.

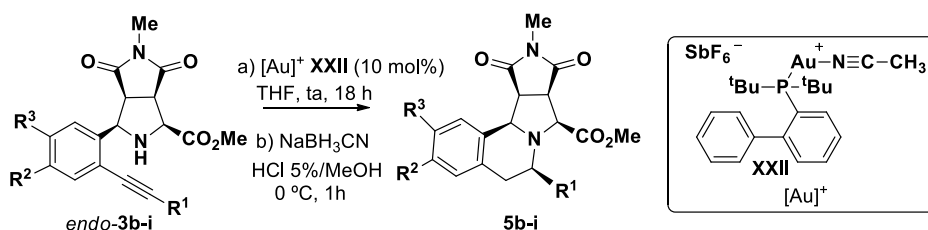
HPLC: Daicel Chiralpak AD, hexano-isopropanol 80-20, flujo 0.7 mL/min ($\lambda = 254$ nm), t_{R} : 14.2 min (*2R,3S,4S,5S*)-**6k** y 17.8 min (*2S,3R,4R,5R*)-**6k**.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7.90 – 7.84 (m, 2H, Ar), 7.74 – 7.66 (m, 1H, Ar), 7.62 – 7.53 (m, 3H, Ar), 7.50 – 7.38 (m, 2H, Ar), 7.34 – 7.03 (m, 6H, Ar), 5.16 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H, H^2), 4.61 (dd, $J = 6.4$, 3.1 Hz, 1H, H^5), 4.45 (dd, $J = 7.3$, 3.1 Hz, 1H, H^3), 4.22 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H, H^4), 2.49 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H, CH_2), 1.73 – 1.41 (m, 13H, (2) CH_2 y CH_3 $t\text{Bu}$), 0.97 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, CH_3).

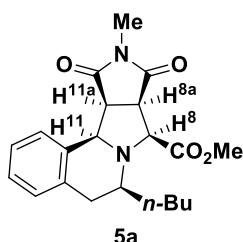
^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 166.1, 139.0, 137.2, 134.4, 134.0, 132.6, 129.5, 129.1, 128.7, 128.5, 128.3, 128.2, 127.8, 126.6, 124.6, 83.4, 78.4, 71.5, 67.4, 66.0, 61.6, 30.8, 28.1, 22.3, 19.6, 13.8.

HRMS (FAB⁺): Calculada para $\text{C}_{33}\text{H}_{38}\text{NO}_6\text{S}_2$, 608.2141; encontrada, 608.2155 ([M+H], 85).

4.2.4 Procedimiento general para secuencia hidroaminación-reducción.



(6*S*,8*S*,8*aR*,11*aS*,11*bR*)-6-Butil-10-metil-9,11-dioxo-5,8,8*a*,9,10,11,11*a*,11*b*-octahidro-6*H*-pirrolo[3',4':3,4]pirrolo[2,1-*a*]isoquinolina-8-carboxilato de metilo (5*a*)



Sobre una disolución de *endo*-**3a** (31.8 mg, 0.08 mmol) en diclorometano (1 mL) bajo atmósfera de argón, a temperatura ambiente, se adiciona una disolución de JohnPhosAuMeCNSbF₆ (6.7 mg, 8·10⁻³ mmol) en diclorometano (1 mL). La mezcla de reacción se mantiene bajo agitación durante 18h, se enfría a 0 °C y se añade MeOH (0.4 mL), HCl 5% (0.17 mL) y NaBH₃CN (10.6 mg) y se agita 1h a temperatura ambiente. A continuación, se añade una disolución saturada de NaHCO₃, se extrae la fase orgánica y se lava con agua (2 x 5 mL) y una disolución saturada de NaCl (2 x 5 mL), se seca sobre MgSO₄ y se elimina el disolvente bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna (ciclohexano-AcOEt 3:1) para dar lugar a **5a** (20.0 mg, 65%, sólido blanco).

Pf: 157-159 °C.

[α]_D²⁰: +6.1 (c=0.54, CHCl₃), ≥98% *ee*.

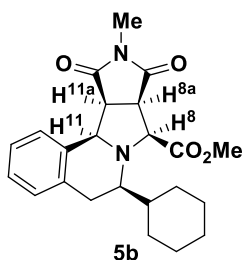
HPLC: Daicel Chiralpak IB, hexano-isopropanol 70-30, flujo 0.7 mL/min (λ = 254 nm), t_R: 23.5 min (6*S*,8*S*,8*aR*,11*aS*,11*bR*)-**5a** y 34.2 min (6*R*,8*R*,8*aS*,11*aR*,11*bS*)-**5a**.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.51 – 7.42 (m, 1H, Ar), 7.25 – 7.15 (m, 2H, Ar), 7.12 – 7.03 (m, 1H, Ar), 3.95 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H, H⁸), 3.75 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.71 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H, H^{11b}), 3.60 – 3.48 (m, 2H, H^{8a} y H^{11a}), 2.96 – 2.70 (m, 5H, N-CH₃ y CH₂ butilo), 2.52 (dd, *J* = 12.0, 8.1 Hz, 1H, N-CH), 1.53 – 1.11 (m, 6H, CH₂ piperidina y (2)CH₂ butilo), 0.89 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, CH₃).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 176.1, 174.9, 171.6, 134.8, 132.1, 128.5, 127.3, 127.2, 125.1, 68.5, 67.5, 62.0, 52.5, 46.8, 45.5, 35.9, 33.7, 28.4, 25.2, 22.9, 14.0.

HRMS (ESI⁺): Calculada para C₂₁H₂₇N₂O₄, 371.1965; encontrada, 371.1967 ([M+H], 100).

(6R,8S,8aR,11aS,11bR)-6-Ciclohexil-10-metil-9,11-dioxo-5,8,8a,9,10,11,11a,11b-octahidro-6H-pirrol[3',4':3,4]pirrol[2,1-a]isoquinolina-8-carboxilato de metilo (5b)



Siguiendo el procedimiento general, la hidroaminación reducción de *endo-3b* (43.6 mg, 0.11 mmol) da lugar, tras cromatografía en columna (ciclohexano-EtOAc 3:1) a **5b** (19.5 mg, 45%, sólido blanco).

Pf: 212-214 °C.

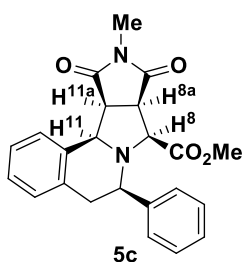
$[\alpha]_D^{20}$: +187.2 (c=0.20, CHCl₃).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.55 – 7.36 (m, 1H, Ar), 7.25 – 7.16 (m, Hz, 2H, Ar), 7.16 – 7.01 (m, 1H, Ar), 3.90 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H, H⁸), 3.78 – 3.68 (m, 4H, CO₂CH₃ y H^{11b}), 3.63 – 3.43 (m, 2H, H^{8a} y H^{11a}), 3.16 – 2.95 (m, 1H, N-CH), 2.90 (s, 3H, N-CH₃), 2.69 – 2.60 (m, 1H, CH₂ piperidina), 2.51 – 2.36 (m, 1H, CH₂ piperidina), 1.97 – 1.55 (m, 6H, ciclohexilo), 1.53 – 1.38 (m, 2H, ciclohexilo), 1.06 – 0.77 (m, 3H, ciclohexilo).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 176.3, 175.1, 170.8, 135.0, 132.0, 128.4, 127.2, 126.9, 125.1, 69.4, 68.4, 68.3, 52.4, 46.8, 45.5, 41.1, 32.5, 30.9, 27.4, 27.3, 26.8, 26.5, 25.1.

HRMS (ESI⁺): Calculada para C₂₃H₂₉N₂O₄, 397.2121; encontrada, 397.2118 ([M+H], 100).

(6R,8S,8aR,11aS,11bR)-10-Metil-6-fenil-9,11-dioxo-5,8,8a,9,10,11,11a,11b-octahidro-6H-pirrol[3',4':3,4]pirrol[2,1-a]isoquinolina-8-carboxilato de metilo (5c)



Siguiendo el procedimiento general, la hidroaminación reducción de *endo-3c* (20.1 mg, 0.05 mmol) da lugar, tras cromatografía en columna (ciclohexano -EtOAc 3:1) a **5c** (11.0 mg, 56%, sólido amarillo).

Pf: 157-159 °C.

$[\alpha]_D^{20}$: +6.1 (c=0.54, CHCl₃).

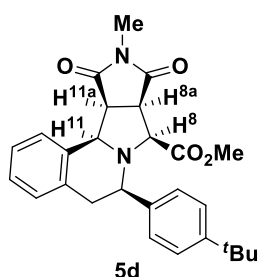
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.57 – 7.51 (m, 1H, Ar), 7.39 – 7.20 (m, 7H, Ar), 7.16 – 7.10 (m, 1H, Ar), 4.07 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H, H⁸), 3.83 – 3.72 (m, 1H, H^{11b}), 3.64 – 3.54 (m, 2H, H^{8a} y H^{11a}), 3.53 – 3.38 (m, 2H, CH₂ piperidina), 3.11 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.00 – 2.83 (m, 4H, N-CH₃ y N-CH).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 175.9, 175.0, 169.5, 138.6, 134.8, 131.9, 130.3, 128.8,

128.3, 128.1, 127.4, 127.2, 125.4, 69.0, 68.6, 67.4, 51.6, 46.6, 45.5, 37.8, 25.1.

HRMS (ESI+): Calculada para $C_{23}H_{23}N_2O_4$, 391.1652; encontrada, 391.1647 ([M+H], 100).

(6R,8S,8aR,11aS,11bR)-6-(4-*tert*-Butilfenil)-10-metil-9,11-dioxo-5,8,8a,9,10,11,11a,11b-octahidro-6H-pirrolo[3',4':3,4]pirrolo[2,1-*a*]isoquinolina-8-carboxilato de metilo (5d)



Seguendo el procedimiento general, la hidroaminación reducción de *endo*-**3d** (53.5 mg, 0.12 mmol) da lugar, tras cromatografía en columna (ciclohexano-EtOAc 3:1) a **5d** (27.3 mg, 51%, sólido blanco).

Pf: 238-240 °C.

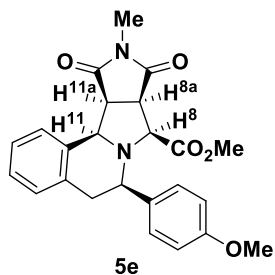
$[\alpha]_D^{20}$: +118.9 ($c=0.35$, $CHCl_3$).

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.60 – 7.49 (m, 1H, Ar), 7.40 – 7.22 (m, 6H, Ar), 7.19 – 7.10 (m, 1H, Ar), 4.09 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H, H^8), 3.83 – 3.74 (m, 1H, H^{11}), 3.66 – 3.54 (m, 2H, H^{8a} y H^{11a}), 3.52 – 3.39 (m, 2H, CH_2 piperidina), 3.11 (s, 3H, CO_2CH_3), 2.99 – 2.80 (m, 4H, N- CH_3 y N-CH), 1.34 (s, 9H CH_3 tBu).

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ 176.0, 175.1, 169.6, 151.7, 135.5, 135.0, 131.9, 130.0, 128.4, 127.3, 127.2, 125.4, 124.9, 68.9, 68.4, 66.9, 51.6, 46.6, 45.5, 37.6, 34.7, 31.4, 25.1.

HRMS (ESI+): Calculada para $C_{27}H_{31}N_2O_4$, 447.2278; encontrada, 447.2261 ([M+H], 100).

(6R,8S,8aR,11aS,11bR)-6-(4-Metoxifenil)-10-metil-9,11-dioxo-5,8,8a,9,10,11,11a,11b-octahidro-6H-pirrolo[3',4':3,4]pirrolo[2,1-*a*]isoquinolina-8-carboxilato de metilo (5e)



Seguendo el procedimiento general, la hidroaminación reducción de *endo*-**3e** (53.6 mg, 0.13 mmol) da lugar, tras cromatografía en columna (ciclohexano-EtOAc 3:1) a **5e** (28.8 mg, 53%, sólido marrón).

Pf: 250-252 °C.

$[\alpha]_D^{20}$: +90.7 ($c=0.17$, $CHCl_3$).

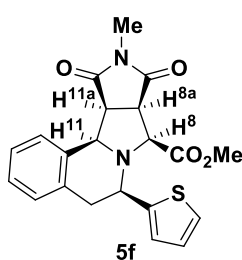
1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.52 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, Ar), 7.35 – 7.18 (m, 4H, Ar), 7.13 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H, Ar), 6.82 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H, Ar), 4.05 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H, H^8), 3.75 –

3.85 (m, 4H, CO₂CH₃ y H¹¹), 3.56 – 3.53 (m, 2H, H^{8a} y H^{11a}), 3.44 (d, *J* = 3.7 Hz, 2H, CH₂ piperidina), 3.16 (s, 3H, OCH₃), 2.93 – 2.84 (m, 4H, N-CH₃ y N-CH).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 176.0, 175.1, 169.6, 159.9, 135.0, 131.9, 131.4, 130.8, 128.4, 127.3, 127.2, 125.4, 113.4, 69.0, 68.6, 66.6, 55.4, 51.7, 46.6, 45.6, 37.9, 25.1.

HRMS (ESI+): Calculada para C₂₄H₂₅N₂O₅, 421.1757; encontrada, 421.1755 ([M+H], 100).

(6*R*,8*S*,8*aR*,11*aS*,11*bR*)-6-(Tiofen-2-il)-10-metil-9,11-dioxo-5,8,8*a*,9,10,11,11*a*,11*b*-octahidro-6*H*-pirrolo[3',4':3,4]pirrolo[2,1-*a*]isoquinolina-8-carboxilato de metilo (5f)



Siguiendo el procedimiento general, la hidroaminación reducción de *endo*-**3f** (36.8 mg, 0.10 mmol) da lugar, tras cromatografía en columna (ciclohexano-EtOAc 3:1) a **5f** (28.32 mg, 76%, sólido blanco).

Pf: 180-182 °C.

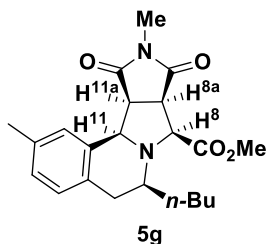
[α]_D²⁰: +102.8 (c=0.48, CHCl₃).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.58 – 7.46 (m, 1H, Ar), 7.34 – 7.20 (m, 3H, Ar), 7.19 – 7.10 (m, 1H, Ar), 7.06 – 7.01 (m, 1H, Ar), 6.94 (dd, *J* = 5.0, 3.6 Hz, 1H, Ar), 4.10 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H, H⁸), 3.93 (dd, *J* = 11.6, 3.4 Hz, 1H, H¹¹), 3.83 – 3.72 (m, 1H, H^{8a}), 3.67 – 3.53 (m, 2H, CH₂ piperidina), 3.54 – 3.43 (m, 1H, H^{11a}), 3.27 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.07 (dd, *J* = 16.1, 3.1 Hz, 1H, N-CH), 2.87 (s, 3H, N-CH).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 175.7, 174.9, 169.2, 142.4, 134.4, 131.7, 128.8, 128.3, 127.4, 127.3, 126.4, 126.2, 125.6, 68.7, 68.3, 61.0, 51.9, 46.5, 45.5, 38.9, 25.2.

HRMS (ESI+): Calculada para C₂₁H₂₁N₂O₄S, 397.1216; encontrada, 397.1212 ([M+H], 100).

(6*S*,8*S*,8*aR*,11*aS*,11*bR*)-6-Butil-2,10-dimetil-9,11-dioxo-5,8,8*a*,9,10,11,11*a*,11*b*-octahidro-6*H*-pirrolo[3',4':3,4]pirrolo[2,1-*a*]isoquinolina-8-carboxilato de metilo (5g)



Siguiendo el procedimiento general, la hidroaminación reducción de *endo*-**3g** (34.4 mg, 0.09 mmol) da lugar, tras cromatografía en columna (ciclohexano-EtOAc 3:1) a **5g** (20.7 mg, 60%, aceite marrón).

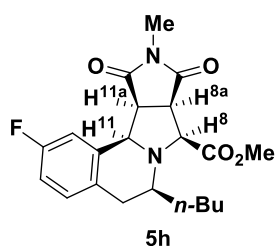
[α]_D²⁰: +118.9 (c=0.35, CHCl₃).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.36 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, Ar), 7.04 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, Ar), 6.91 (s, 1H, Ar), 3.95 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H, H⁸), 3.75 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.71 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H, H¹¹), 3.60 – 3.48 (m, 2H, H^{8a} y H^{11a}), 2.88 (s, 3H, N-CH₃), 2.82 – 2.74 (m, 2H, CH₂ piperidina), 2.51 – 2.47 (m, 1H, N-CH), 2.30 (s, 3H, N-CH₃), 1.53 – 1.11 (m, 6H, CH₂ butilo), 0.89 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, CH₃ butilo).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 176.1, 175.0, 171.7, 136.7, 134.6, 129.1, 129.0, 127.1, 126.0, 68.3, 67.5, 62.0, 52.4, 46.8, 45.6, 35.8, 33.6, 28.4, 25.2, 22.8, 21.3, 14.0.

HRMS (ESI+): Calculada para C₂₂H₂₉N₂O₄, 385.2121; encontrada, 385.2113 ([M+H], 100).

(6*S*,8*S*,8*aR*,11*aS*,11*bR*)-6-Butil-2-fluoro-10-metil-9,11-dioxo-5,8,8*a*,9,10,11,11*a*,11*b*-octahidro-6*H*-pirrolo[3',4':3,4]pirrolo[2,1-*a*]isoquinolina-8-carboxilato de metilo (5h)



Siguiendo el procedimiento general, la hidroaminación reducción de *endo*-**3h** (26.3 mg, 0.07 mmol) da lugar, tras cromatografía en columna (ciclohexano-EtOAc 3:1) a **5h** (17.67 mg, 65%, sólido naranja).

Pf: 185-187 °C.

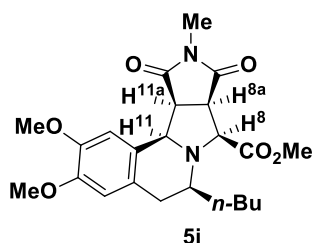
[α]_D²⁰: +173.2 (c=0.87, CHCl₃).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.17 (dd, *J* = 9.7, 2.3 Hz, 1H, Ar), 7.12 – 7.00 (m, 1H, Ar), 6.90 (m, 1H, Ar), 3.96 – 3.86 (m, 1H, H⁸), 3.75 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.67 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H, H⁸), 3.61 – 3.50 (m, 2H, H^{8a} y H^{11a}), 2.90 (s, 3H, CH₃-N), 2.87 – 2.81 (m, 1H, CH-N), 2.78 – 2.66 (m, 1H, CH₂ piperidina), 2.57 – 2.44 (m, 1H, CH₂ piperidina), 1.52 – 1.11 (m, 6H, CH₂ butilo), 0.88 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, CH₃ ciclohexano).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 175.9, 174.7, 171.5, 160.4 (d, *J* = 243.2 Hz), 133.8 (d, *J* = 7.5 Hz), 130.3 (d, *J* = 3.1 Hz), 129.8 (d, *J* = 7.9 Hz), 114.5 (d, *J* = 21.4 Hz), 114.0 (d, *J* = 22.5 Hz), 68.2, 67.4, 62.0, 52.5, 46.6, 45.4, 35.2, 33.6, 28.4, 25.3, 22.9, 14.0.

HRMS (ESI+): Calculada para C₂₁H₂₆N₂O₄F, 389.1871; encontrada, 389.1871 ([M+H], 100).

(6*S*,8*S*,8*aR*,11*aS*,11*bR*)-10-Metil-2,3-dimetoxi-6-(hex-1-in-1-il)-9,11-dioxo-5,8,8*a*,9,10,11,11*a*,11*b*-octahidro-6*H*-pirrolo[3',4':3,4]pirrolo[2,1-*a*]isoquinolina-8-carboxilato de metilo (5i**)**



Siguiendo el procedimiento general, la hidroaminación reducción de *endo-3i* (40.3 mg, 0.09 mmol) da lugar, tras cromatografía en columna (ciclohexano -EtOAc 2:1) a **5i** (24.4 mg, 63%, sólido amarillo).

Pf: 90-92 °C.

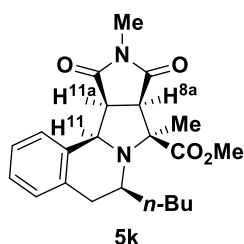
[α]_D²⁰: +70.2 (*c*=0.13, CHCl₃).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 6.96 (s, 1H, Ar), 6.57 (s, 1H, Ar), 3.91 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.88 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H, H⁸), 3.83 (s, 3H, OCH₃), 3.75 (s, 3H, OCH₃), 3.68 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H, H¹¹), 3.61 – 3.46 (m, 2H, H^{8a} y H^{11a}), 2.89 (s, 3H, N-CH₃), 2.85 – 2.64 (m, 2H, CH₂ piperidina), 2.54 – 2.42 (m, 1H, N-CH), 1.50 – 1.39 (m, 2H, CH₂ butilo), 1.34 – 1.14 (m, 4H, CH₂ butilo), 0.88 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, CH₃ butilo).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 176.0, 174.9, 171.6, 148.3, 146.6, 127.0, 124.2, 110.9, 110.8, 68.3, 67.5, 62.2, 56.3, 55.9, 52.4, 46.8, 45.7, 35.5, 33.6, 28.4, 25.3, 22.9, 14.1.

HRMS (ESI⁺): Calculada para C₂₃H₃₁N₂O₆, 431.2176; encontrada, 431.2167 ([M+H], 100).

6-Butil-8,10-dimetil-9,11-dioxo-6,8,8*a*,9,10,11,11*a*,11*b*-octahidro-5*H*-pirrolo[3',4':3,4]pirrolo[2,1-*a*]isoquinolina-8-carboxilato de metilo (5k**)**



Siguiendo el procedimiento general, la hidroaminación reducción de *endo-3k* (47.2 mg, 0.12 mmol) da lugar, tras cromatografía en columna (ciclohexano-EtOAc 3:1) a *cis-5k* (18.2 mg, 40%, aceite amarillo) y *trans-5k* (9.8 mg, 23%, aceite amarillo).

(6*S*,8*S*,8*aR*,11*aS*,11*bR*)-cis-5k, [α]_D²⁰: +25.7 (*c* = 0.31, CHCl₃).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.44 – 7.37 (m, 1H, Ar), 7.32 – 7.21 (m, 2H, Ar), 7.12 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H, Ar), 5.00 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H, H⁸), 4.45 (s, 1H, H¹¹), 3.70 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.34 – 3.20 (m, 2H, H^{8a} y H^{11a}), 2.98 (s, 3H, N-CH₃), 1.83 – 1.63 (m, 2H, CH₂ piperidina), 1.41 (s, 3H, CH₃ piridina), 1.31 – 1.05 (m, 6H, CH₂ butilo), 0.82 (t, *J* = 6.5 Hz, 3H, CH₃ butilo).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 177.6, 176.2, 172.4, 143.1, 141.8, 127.8, 127.7, 122.3, 122.1, 71.7, 71.1, 63.5, 56.9, 52.3, 52.0, 36.3, 31.9, 25.1, 24.1, 22.5, 20.9, 14.0.

HRMS (FB+): Calculada para $C_{22}H_{29}N_2O_4$, 385.2121; encontrada, 385.2127 ([M+H], 25).

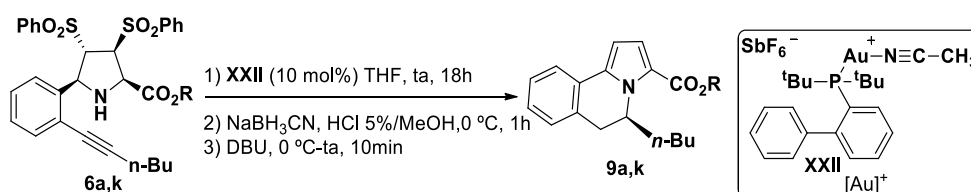
(6S,8S,8aR,11aS,11bR)-trans-5k, $[\alpha]_D^{20}$: -20.0 ($c = 0.02$, $CHCl_3$).

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.51 – 7.45 (m, 1H, Ar), 7.33 – 7.18 (m, 2H, Ar), 7.15 – 7.09 (m, 1H, Ar), 4.40 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H, H^8), 3.77 – 3.64 (m, 4H, H^{11} y CO_2CH_3), 3.13 – 3.06 (m, 1H, H^{8a}), 2.99 – 2.86 (m, Hz, 4H, H^{11a} y N- CH_3), 2.82 – 2.66 (m, 2H, CH_2 piperidina), 1.57 (s, 3H, CH_3 piridina), 1.52 – 1.13 (m, 6H, CH_2 butilo), 0.92 (t, $J = 6.4$ Hz, 3H, CH_3 butilo).

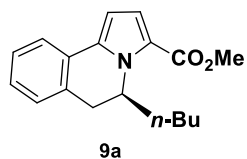
^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ 176.2, 175.2, 174.0, 134.2, 132.5, 128.3, 127.4, 126.7, 124.9, 69.6, 63.2 56.0, 55.3, 52.3, 45.6, 36.2, 32.7, 28.5, 25.0, 22.7, 15.5, 14.0.

HRMS (ESI+): Calculada para $C_{22}H_{29}N_2O_4$, 385.2121; encontrada, 385.2098 ([M+H], 20).

4.2.5 Procedimiento general para secuencia hidroaminación-reducción-desulfurización.



(S)-5-Butil-5,6-dihidropirrolo[2,1- α]isoquinolina-3-carboxilato de metilo (9a)



Sobre una disolución de *exo*-**6a** (31.8 mg, 0.08 mmol) en diclorometano (1 mL) a temperatura ambiente se adiciona, bajo atmósfera de argón, una disolución de JohnPhosAuMeCNSbF₆ (6.3 mg, $7 \cdot 10^{-3}$ mmol) en diclorometano (1 mL). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 18h, se enfría a 0 °C y se añade MeOH (0.4 mL), HCl 5% (0.17 mL) y NaBH₃CN (10.6 mg) y se agita 1h a temperatura ambiente. Se añade DBU hasta alcanzar un pH=8, se lava con agua (2 x 5 mL) y una disolución saturada de NaCl (2 x 5 mL). La fase orgánica resultante se seca sobre MgSO₄, se elimina el disolvente bajo presión reducida y el residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna (ciclohexano-AcOEt 3:1) para dar lugar a **9a** (13.7 mg, 55%, aceite amarillo).

$[\alpha]_D^{20}$: -9.7 ($c = 1.10$, $CHCl_3$), 34% *ee*.

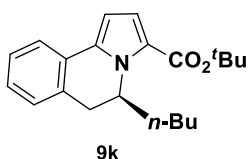
HPLC: Daicel Chiralpak IA, CO₂-metanol 99-1, flujo 1 mL/min (λ = 230 nm), t_R : 18.6 min (*S*)-**9a** y 28.9 min (*R*)-**9a**.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.60 (d, J = 7.2 Hz, 1H, Ar), 7.34 – 7.23 (m, 3H, Ar), 7.05 (d, J = 4.1 Hz, 1H, CH pirrol), 6.56 (d, J = 4.1 Hz, 1H, CH pirrol), 5.58 – 5.37 (m, 1H, N-CH), 3.88 (s, 3H CO₂CH₃), 3.33 (dd, J = 15.9, 6.0 Hz, 1H, CH₂ piperidina), 3.00 (d, J = 15.9 Hz, 1H, CH₂ piperidina), 1.70 – 1.21 (m, 6H, CH₂ butilo), 0.86 (t, J = 6.4 Hz, 3H, CH₃ butilo).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 161.7, 135.2, 130.3, 128.9, 128.3, 127.7, 127.1, 123.5, 121.3, 118.6, 104.7, 52.3, 51.2, 33.5, 32.4, 28.5, 22.6, 14.1.

HRMS (FB+): Calculada para C₁₈H₂₁NO₂, 283.1572; encontrada, 283.1573 ([M], 100).

(*S*)-5-Butil-5,6-dihidropirrol[2,1-*a*]isoquinolina-3-carboxilato de *terc*-butilo (9k**)**



Siguiendo el procedimiento general, la hidroaminación-reducción-desulfurización de *exo*-**6k** (38.1 mg, 0.06 mmol) da lugar, tras cromatografía en columna (ciclohexano-EtOAc 3:1) a **9k** (10.2 mg, 50%, aceite amarillo).

[α]_D²⁰: +11 (c = 1.30, CHCl₃), 65% *ee*.

SFC: Daicel Chiralpak IA, CO₂/MeOH: 99-1, flujo 1 mL/min (λ = 230 nm), t_R : 16.9 min (*S*)-**9k** y 18.5 min (*R*)-**9k**.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.70 – 7.56 (m, 1H, Ar), 7.36 – 7.21 (m, 3H, Ar), 6.99 (d, J = 4.0 Hz, 1H, CH pirrol), 6.56 (d, J = 4.1 Hz, 1H, CH pirrol), 5.74 – 5.24 (m, 1H, N-CH), 3.43 – 3.22 (m, 1H, CH₂ piperidina), 2.98 (d, J = 16.1 Hz, 1H), CH₂ piperidina, 1.64 (s, 9H, CH₃ *t*Bu), 1.45 – 1.24 (m, 6H, CH₂ butilo), 0.87 (t, J = 6.5 Hz, 3H, CH₃ butilo).

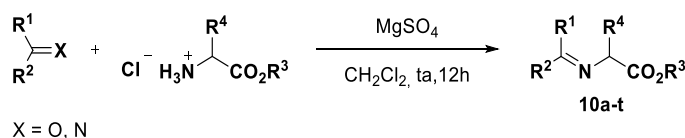
¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 160.5, 134.1, 129.8, 128.4, 128.1, 127.0, 126.6, 122.9, 117.82, 104.0, 79.9, 77.2, 51.8, 33.3, 32.3, 28.2, 22.3, 13.7.

HRMS (FB+): Calculada para C₂₁H₂₇NO₂, 325.2035; encontrada, 325.2042 ([M], 70).

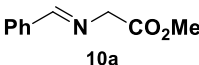
4.3 Reacción 1,3-dipolar catalítica asimétrica entre iluros de azometino y azirinas

4.3.1 Síntesis de las iminas de partida

Procedimiento general:

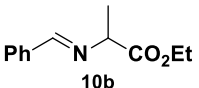


(E)-2-(Bencilideneamino)acetato de metilo (10a)

 Sobre una suspensión de clorohidrato de glicinato de metilo (0.74 g, 5.9 mmol), MgSO₄ (exceso) en CH₂Cl₂ anhidro (8 mL) se adiciona Et₃N (0.8 mL, 5.9 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos y se añade benzaldehído (0.54 mL, 5.3 mmol) en CH₂Cl₂ (2 mL). La reacción se mantiene bajo agitación durante 12 h, se filtra sobre Celita® y se lava con agua (2 x 5 mL) y una disolución saturada de NaCl (2 x 5 mL). La fase orgánica resultante se seca sobre MgSO₄ y se elimina el disolvente bajo presión reducida para dar lugar al iminoéster **10a** (0.85 g, 98%, aceite incoloro), que se utiliza sin purificación previa en la etapa de cicloadición.

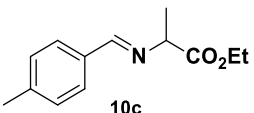
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.27 (s, 1H, CH=N), 7.86 – 7.70 (m, 2H, Ar), 7.53 – 7.31 (m, 3H, Ar), 4.40 (s, 2H, CH₂), 3.76 (d, J = 3.6 Hz, 3H, CO₂CH₃).

(E)-2-(Bencilideneamino)propanoato de etilo (10b)

 Siguiendo el procedimiento general, la reacción del hidrocloreto de alaninato de etilo (0.84 g, 5.5 mmol), MgSO₄ (exceso), Et₃N (0.8 mL, 5.5 mmol) y benzaldehído (0.51 mL, 5.0 mmol) en diclorometano anhidro (10 mL) da lugar al iminoéster **10b** (0.94 g, 99%, aceite incoloro).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.31 (s, 1H, CH=N), 7.84 – 7.70 (m, 2H, Ar), 7.51 – 7.32 (m, 3H, Ar), 4.37 – 3.99 (m, 3H, CH-N y CH₂(Et)), 1.52 (d, J = 6.8 Hz, 3H, CH₃), 1.27 (d, J = 7.1 Hz, 3H CH₃(Et)).

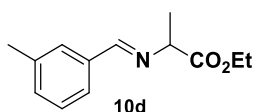
(E)-2-((4-Metilbenciliden)amino)propanoato de etilo (10c)

 Siguiendo el procedimiento general, la reacción del hidrocloreto de alaninato de etilo (0.52 g, 3.3 mmol), MgSO₄ (exceso), Et₃N (0.46 mL, 3.3 mmol) y 4-metilbenzaldehído

(0.35 mL, 3.0 mmol) en diclorometano anhidro (10 mL) da lugar al iminoéster **10c** (0.64 g, 98%, aceite amarillo).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.29 (s, 1H CH=N), 7.69 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, Ar), 7.23 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, Ar), 4.38 – 4.04 (m, 3H, CH-N y CH₂(Et)), 2.39 (s, 3H, CH₃-Ar), 1.54 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, CH₃), 1.29 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₃(Et)).

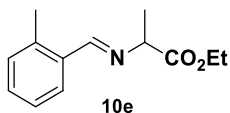
(*E*)-2-((3-Metilbenciliden)amino)propanoato de etilo (10d)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción del hidrocloreto de alaninato de etilo (0.52 g, 3.3 mmol), MgSO₄ (exceso), Et₃N (0.46 mL, 3.3 mmol) y 3-metilbenzaldehído (0.35 mL, 3.0 mmol) en diclorometano anhidro (10 mL) da lugar al iminoéster **10d** (0.64 g, 98%, aceite amarillo).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.31 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H, CH=N), 7.68 (s, 1H, Ar), 7.61 – 7.47 (m, 1H, Ar), 7.43 – 7.16 (m, 2H, Ar), 4.41 – 4.07 (m, 3H, CH-N y CH₂(Et)), 2.40 (s, 3H, CH₃-Ar), 1.55 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, CH₃), 1.30 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₃(Et)).

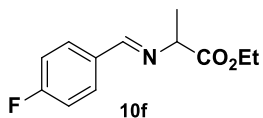
(*E*)-2-((2-Metilbenziliden)amino)propanoato de etilo (10e)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción del hidrocloreto de alaninato de etilo (0.52 g, 3.3 mmol), MgSO₄ (exceso), Et₃N (0.46 mL, 3.3 mmol) y 2-metilbenzaldehído (0.35 mL, 3.0 mmol) en diclorometano anhidro (10 mL) da lugar al iminoéster **10e** (0.64 g, 97%, aceite amarillo).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.65 (s, 1H, CH=N), 8.07 – 7.82 (m, 1H, Ar), 7.45 – 7.08 (m, 3H, Ar), 4.34 – 3.97 (m, 3H, CH-N y CH₂(Et)), 2.54 (s, 3H, CH₃-Ar), 1.57 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, CH₃), 1.31 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₃(Et)).

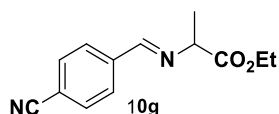
(*E*)-2-((4-Fluorobenziliden)amino)propanoato de etilo (10f)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción del hidrocloreto de alaninato de etilo (0.52 g, 3.3 mmol), MgSO₄ (exceso), Et₃N (0.46 mL, 3.3 mmol) y 4-fluorobenzaldehído (0.32 mL, 3.0 mmol) en diclorometano anhidro (10 mL) da lugar al iminoéster **10f** (0.62 g, 93%, aceite amarillo).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.31 (s, 1H, CH=N), 7.86 – 7.75 (m, 2H, Ar), 7.22 – 7.08 (m, 2H, Ar), 4.28 – 4.20 (m, 2H, CH₂(Et)), 4.16 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H, CH-N), 1.55 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, CH₃), 1.31 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₃(Et)).

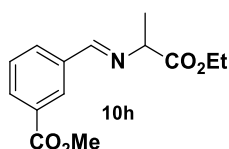
(E)-2-((4-Cianobenciliden)amino)propanoato de etilo (10g)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción del hidrocloreto de alaninato de etilo (0.52 g, 3.3 mmol), MgSO_4 (exceso), Et_3N (0.46 mL, 3.3 mmol) y 4-formilbenzonitrilo (0.40 g, 3.0 mmol) en diclorometano anhidro (10 mL) da lugar al iminoéster **10g** (0.67 g, 97%, aceite amarillo).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.38 (s, 1H, $\text{CH}=\text{N}$), 7.92 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, Ar), 7.74 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, Ar), 4.42 – 4.05 (m, 3H, $\text{CH}-\text{N}$ y $\text{CH}_2(\text{Et})$), 1.57 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, CH_3), 1.32 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, $\text{CH}_3(\text{Et})$).

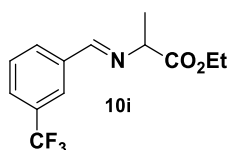
(E)-3-(((1-Etoxi-1-oxopropan-2-il)imino)metil)benzoato de metilo (10h)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción del hidrocloreto de alaninato de etilo (0.52 g, 3.3 mmol), MgSO_4 (exceso), Et_3N (0.46 mL, 3.3 mmol) y metil 3-formilbenzoato (0.49 g, 3.0 mmol) en diclorometano anhidro (10 mL) da lugar al iminoéster **10h** (0.78 g, 99%, aceite amarillo).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.40 (s, 1H, $\text{CH}=\text{N}$), 8.38 (s, 1H, Ar), 8.12 (dt, $J = 7.7$, 1.3 Hz, 1H, Ar), 8.04 (dt, $J = 7.7$, 1.3 Hz, 1H, Ar), 7.51 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H, Ar), 4.29 – 4.15 (m, 3H, $\text{CH}-\text{N}$ y $\text{CH}_2(\text{Et})$), 3.95 (s, 3H, CO_2CH_3), 1.55 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, CH_3), 1.30 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, $\text{CH}_3(\text{Et})$).

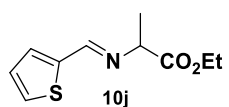
(E)-2-((3-(Trifluorometil)benziliden)amino)propanoato de etilo (10i)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción del hidrocloreto de alaninato de etilo (0.52 g, 3.3 mmol), MgSO_4 (exceso), Et_3N (0.46 mL, 3.3 mmol) y 3-(trifluorometil)benzaldehído (0.40 mL, 3.0 mmol) en diclorometano anhidro (10 mL) da lugar al iminoéster **10i** (0.74 g, 91%, aceite amarillo).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.40 (s, 1H, $\text{CH}=\text{N}$), 8.10 (s, 1H, Ar), 8.00 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, Ar), 7.73 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, Ar), 7.59 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H, Ar), 4.39 – 4.12 (m, 3H, $\text{CH}-\text{N}$ y $\text{CH}_2(\text{Et})$), 1.58 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, CH_3), 1.33 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, $\text{CH}_3(\text{Et})$).

(E)-2-((Tiofen-2-ilmetilen)amino)propanoato de etilo (10j)

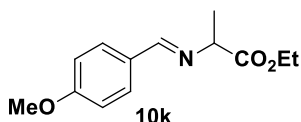


Siguiendo el procedimiento general, la reacción del hidrocloreto de alaninato de etilo (0.52 g, 3.3 mmol), MgSO_4 (exceso), Et_3N (0.46 mL, 3.3 mmol) y 2-tiofencarboxaldehído

(0.28 mL, 3.0 mmol) en diclorometano anhidro (10 mL) da lugar al iminoéster **10i** (0.59 g, 94%, aceite amarillo).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.43 (s, 1H, CH=N), 7.44 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H, Ar), 7.39 – 7.34 (m, 1H, Ar), 7.11 – 7.05 (m, 1H, Ar), 4.45 – 3.80 (m, 3H, CH-N y CH₂(Et)), 1.53 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, CH₃), 1.28 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₃(Et)).

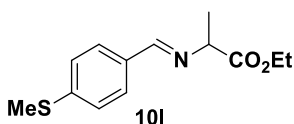
(E)-2-((4-Metoxibenciliden)amino)propanoato de etilo (**10k**)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción del hidrocloreto de alaninato de etilo (0.26 g, 1.7 mmol), MgSO₄ (exceso), Et₃N (0.23 mL, 1.6 mmol) y anisaldehído (0.20 mg, 1.5 mmol) en diclorometano anhidro (5 mL) da lugar al iminoéster **10k** (0.35 g, 97%, aceite amarillo).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.27 (s, 1H, CH=N), 7.75 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, Ar), 6.95 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, Ar), 4.34 – 4.18 (m, 2H, CH₂(Et)), 4.13 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H, CH), 3.86 (d, *J* = 1.8 Hz, 3H, OMe), 1.54 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, Me), 1.30 (td, *J* = 7.1, 1.0 Hz, 3H, CH₃ (Et)).

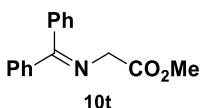
(E)-2-((4-(Metiltio)benciliden)amino)propanoato de etilo (**10l**)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción del hidrocloreto de alaninato de etilo (0.26 g, 1.7 mmol), MgSO₄ (exceso), Et₃N (0.23 mL, 1.6 mmol) y 4-metiltiobenzaldehído (0.23 mg, 1.5 mmol) en diclorometano anhidro (5 mL) da lugar al iminoéster **10l** (0.37 g, 97%, aceite amarillo).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.28 (s, 1H, CH=N), 7.76 – 7.67 (m, 2H, Ar), 7.36 – 7.22 (m, 3H, Ar), 4.39 – 4.05 (m, 3H, CH y CH₂(Et)), 2.53 (s, 3H, SMe), 1.54 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, Me), 1.30 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H CH₃ (Et)).

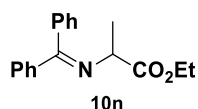
2-((Difenilmetilen)amino)acetato de metilo (**10t**)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción del clorohidrato de glicinato de metilo (0.52 g, 3.3 mmol), MgSO₄ (exceso), Et₃N (0.46 mL, 3.3 mmol) y la imina de la benzofenona (0.57 g, 3.0 mmol) en diclorometano anhidro (10 mL) da lugar al iminoéster **10t** (0.72 g, 95%, aceite amarillo).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.53 – 7.49 (m, 2H, Ar), 7.28 – 7.23 (m, 3H, Ar), 7.18 – 7.08 (m, 3H, Ar), 6.99 – 6.95 (m, 2H, Ar), 4.05 (s, 2H, CH₂), 3.51 (s, 3H, CH₃).

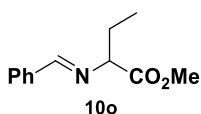
2-((Difenilmetilen)amino)propanoato de etilo (10n)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción del hidrocloreto de alaninato de etilo (0.52 g, 3.3 mmol), MgSO_4 (exceso), Et_3N (0.46 mL, 3.3 mmol) y la imina de la benzofenona (0.57 g, 3.0 mmol) en diclorometano anhidro (10 mL) da lugar al iminoéster **10n** (0.73 g, 95%, sólido amarillo).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.82 – 7.03 (m, 10H, Ar), 4.05 – 4.15 (m, 3H, CH y CH_2), 1.64 – 1.05 (m, 6H, CH_3 (Me), CH_3 (CO_2Et)).

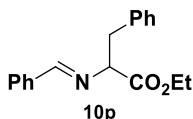
(E)-2-(Bencilidenamino)butanoato de metilo (10o)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción del hidrocloreto de 2-aminobutanoato de metilo (0.50 g, 3.3 mmol), MgSO_4 (exceso), Et_3N (0.46 mL, 3.3 mmol) y benzaldehído (0.30 mL, 3.0 mmol) en diclorometano anhidro (10 mL) da lugar al iminoéster **10o** (0.58 g, 94%, aceite amarillo).

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.25 (s, 1H, $\text{CH}=\text{N}$), 7.95 – 7.64 (m, 2H, Ar), 7.47 – 7.29 (m, 3H, Ar), 3.88 (dd, $J = 7.8, 5.6$ Hz, 1H, CH), 3.70 (s, 3H, CO_2CH_3), 2.11 – 1.97 (m, 1H, CH_2 (Et)), 1.96 – 1.82 (m, 1H, CH_2 (Et)), 0.90 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, CH_3).

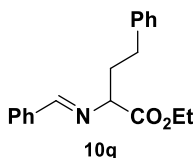
(E)-2-(Bencilidenamino)-3-fenilpropanoato de etilo (10p)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción del clorhidrato de éster etílico de DL-fenilalanina (0.76 g, 3.3 mmol), MgSO_4 (exceso), Et_3N (0.46 mL, 3.3 mmol) y benzaldehído (0.30 mL, 3.0 mmol) en diclorometano anhidro (10 mL) da lugar al iminoéster **10p** (0.79 g, 94%, aceite amarillo).

$^1\text{H RNM}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.99 (s, 1H, $\text{CH}=\text{N}$), 7.79 – 7.69 (m, 2H, Ar), 7.51 – 7.38 (m, 3H, Ar), 7.38 – 7.11 (m, 5H, Ar), 4.35 – 4.11 (m, 3H, CH y CH_2 CO_2Et), 3.42 (dd, $J = 13.5, 5.4$ Hz, 1H, CH_2 bencilo), 3.19 (dd, $J = 13.5, 8.6$ Hz, 1H, CH_2 bencilo), 1.27 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH_3 CO_2Et).

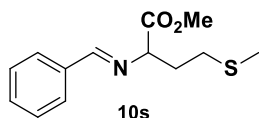
(E)-2-(Benilidenamino)-4-fenilbutanoato de etilo (10q)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción del clorhidrato de éster etílico del ácido (S)-(+)-2-amino-4-fenilbutírico (0.80 g, 3.3 mmol), MgSO_4 (exceso), Et_3N (0.46 mL, 3.3 mmol) y benzaldehído (0.30 mL, 3.0 mmol) en diclorometano anhidro (10 mL) da lugar al iminoéster **10q** (0.82 g, 93%, aceite amarillo).

^1H RNM (300 MHz, CDCl_3) δ 8.31 (s, 1H, CH=N), 7.96 – 7.82 (m, 2H, Ar), 7.55 – 7.45 (m, 3H, Ar), 7.42 – 7.16 (m, 5H, Ar), 4.36 – 4.17 (m, 2H, CH_2 CO_2Et), 4.06 (dd, J = 8.2, 5.3 Hz, 1H, CH), 2.87 – 2.56 (m, 2H, CH_2), 2.50 – 2.27 (m, 2H, CH_2), 1.33 (t, J = 7.1 Hz, 3H, CH_3 CO_2Et).

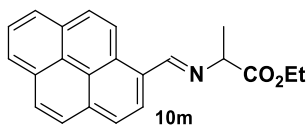
(*E*)-2-(Benilidenamino)-4-(metiltio)butanoato de metilo (10s)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción del clorhidrato de éster metílico de L-metionina (0.66 g, 3.3 mmol), MgSO_4 (exceso), Et_3N (0.46 mL, 3.3 mmol) y benzaldehído (0.30 mL, 3.0 mmol) en diclorometano anhidro (10 mL) da lugar al iminoéster **10s** (0.78 g, 99%, aceite amarillo).

^1H RNM (300 MHz, CDCl_3) 8.36 (s, 1H, CH=N), 7.88 – 7.72 (m, 2H, Ar), 7.55 – 7.39 (m, 3H, Ar), 4.24 (dd, J = 8.0, 5.3 Hz, 1H, CH), 3.77 (s, 3H, CO_2CH_3), 2.69 – 2.56 (m, 1H, CH_2), 2.54 – 2.42 (m, 1H, CH_2), 2.36 – 2.22 (m, 2H, CH_2S), 2.13 (s, 3H, SCH_3).

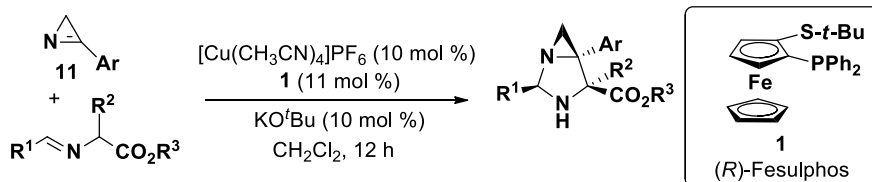
(*E*)-2-((Piren-1-ilmetilen)amino)propanoato de etilo (10m)



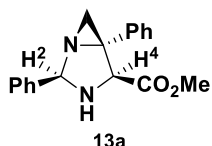
Siguiendo el procedimiento general, la reacción del clorhidrato de glicinato de metilo (0.52 g, 3.3 mmol), MgSO_4 (exceso), Et_3N (0.46 mL, 3.3 mmol) y 1-pirencarboxaldehído (0.69 g, 3.0 mmol) en diclorometano anhidro (10 mL) da lugar al iminoéster **10m** (0.72 g, 95%, aceite amarillo).

^1H RNM (300 MHz, CDCl_3) δ 9.34 (s, 1H, CH=N), 8.91 (d, J = 9.3 Hz, 1H, Ar), 8.58 (d, J = 8.1 Hz, 1H, Ar), 8.29 – 8.16 (m, 4H, Ar), 8.16 – 7.99 (m, 3H, Ar), 4.37 (q, J = 6.8 Hz, 1H, CH), 4.29 (q, J = 7.1 Hz, 2H, CH_2), 1.70 (s, J = 6.8 Hz, 3H, CH_3), 1.34 (t, J = 7.1 Hz, 3H, CH_3).

4.3.2 Procedimiento general para la cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica entre los iluros de azometino y airinas



(2*R*,4*S*,5*S*)-2,5-Difenil-1,3-diazabicyclo[3.1.0]hexano-4-carboxilato de metilo (13a)



Sobre una suspensión de (*R*)-Fesulphos (5.0 mg, 0.011 mmol) y $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$ (3.7 mg, 0.01 mmol) en diclorometano (1 mL) se añade a temperatura ambiente, bajo atmósfera de argón, una disolución de **10a** (23.0 mg, 0.13 mmol) en CH_2Cl_2 (1 mL), K^tBuO (10 μL , 1 M) y 3-fenil-2*H*-azirina **11a** (11.7 mg, 0.10 mmol) en CH_2Cl_2 (1 mL). Tras agitar 12h a temperatura ambiente, se diluye con 5.0 ml de CH_2Cl_2 y se filtra sobre Celita®. El disolvente se elimina bajo presión reducida y el residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna utilizando gel de sílice desactivada con Et_3N (ciclohexano-AcOEt 10:1) para dar lugar al cicloaducto **13a** (18.8 mg, 64%, aceite amarillo).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: +30.0 ($c = 0.10$, CHCl_3), 24% *ee*.

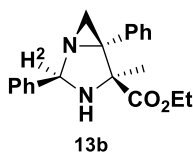
SFC: Chiralpak IA, CO_2/MeOH desde 95-5 a 60-40 en 8 min, flujo 2 mL/min ($\lambda = 210$ nm), t_{R} : 3.4 min (2*R*,4*S*,5*S*)-**13a** y 3.5 min (2*S*,4*R*,5*R*)-**13a**.

^1H RMN (300 MHz, Acetona) δ 7.58 (da, $J = 7.5$ Hz, 2H, Ar), 7.52 (dd, $J = 6.8$, 1.2 Hz, 2H, Ar), 7.45 – 7.30 (m, 6H, Ar), 5.44 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H, H^2), 4.24 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H, H^4), 3.74 (s, 3H, CO_2CH_3), 3.06 (ta, $J = 9.8$ Hz, 1H, NH), 2.09 (s, 1H, CH_2), 1.84 (s, 1H, CH_2).

^{13}C RMN (75 MHz, Acetona) δ 172.4, 139.8, 139.5, 129.3, 129.0, 128.9, 128.8, 128.3, 127.6, 81.5, 65.6, 54.0, 52.7, 27.5.

HRMS (ESI+): Calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_2$, 295.1441; encontrada, 295.1450 ($[\text{M}+\text{H}]$, 37).

(2*R*,4*S*,5*S*)-4-Metil-2,5-difenil-1,3-diazabicyclo[3.1.0]hexano-4-carboxilato de etilo (13b)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción de **11a** (11.7 mg, 0.10 mmol) y **10b** (26.7 mg, 0.13 mmol) da lugar, tras cromatografía en columna utilizando gel de sílice desactivada, (ciclohexano-EtOAc 10:1) al cicloaducto **13b** (24.4 mg, 76%, aceite amarillo).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: +166.0 ($c = 0.10$, CHCl_3), 95% *ee*.

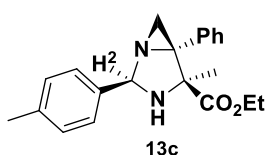
SFC: Chiralpak ID, CO_2/MeOH desde 95-5 a 60-40 en 8 min, flujo 2 mL/min ($\lambda = 210$ nm), t_{R} : 2.9 min (2*R*,4*S*,5*S*)-**13b** y 3.3 min (2*S*,4*R*,5*R*)-**13b**.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.64 – 7.56 (m, 2H, Ar), 7.49 – 7.30 (m, 8H, Ar), 5.60 (d, J = 11.8 Hz, 1H, H^2), 4.35–4.25 (m, 2H, CH_2 (CO_2Et)), 3.45 (d, J = 11.8 Hz, 1H, NH), 2.04 (s, 1H, CH_2), 1.76 (s, 1H, CH_2), 1.36 (s, 3H, CH_3), 1.32 (t, J = 7.1 Hz, 3H, CH_3 (CO_2Et)).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 173.4, 138.1, 137.3, 129.5, 128.6, 128.1, 128.0, 127.7, 126.8, 79.3, 68.2, 62.1, 57.1, 29.1, 21.3, 14.3.

HRMS (ESI+): Calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_2$, 323.1754; encontrada, 323.1757 ($[\text{M}+\text{H}]$, 100).

(2*R*,4*S*,5*S*)-4-Metil-5-fenil-2-(*p*-tolil)-1,3-diazabicyclo[3.1.0]hexano-4-carboxilato de etilo (13c)



Seguendo el procedimiento general, la reacción de **11a** (11.7 mg, 0.1 mmol) y **10c** (28.5 mg, 0.13 mmol) da lugar, tras cromatografía en columna utilizando gel de sílice desactivada, (ciclohexano-EtOAc 10:1) al cicloaducto **13c** (26.6 mg, 79%, aceite amarillo).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: +40.0 (c = 0.10, CHCl_3), 87% *ee*.

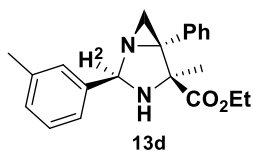
HPLC: Daicel Chiralpak IB, hexano-isopropanol 99-1, flujo 1 mL/min (λ = 254 nm), t_{R} : 8.6 min (2*R*,4*S*,5*S*)-**13c** y 9.8 min (2*S*,4*R*,5*R*)-**13c**.

^1H RMN (300 MHz, Acetona) δ 7.53 – 7.40 (m, 4H, Ar), 7.37 – 7.26 (m, 3H, Ar), 7.21 (d, J = 7.9 Hz, 2H, Ar), 5.49 (d, J = 11.6 Hz, 1H, H^2), 4.38 – 4.18 (m, 2H, CH_2 (CO_2Et)), 3.35 (d, J = 11.7 Hz, 1H, NH), 2.33 (s, 3H, CH_3 -Ar), 1.99 (s, 1H, CH_2), 1.56 (s, 1H, CH_2), 1.33 – 1.24 (m, 6H, CH_3 (CO_2Et) y CH_3).

^{13}C RMN (125 MHz, Acetona) δ 174.0, 138.8, 138.2, 136.7, 130.2, 129.8, 128.5, 128.2, 127.4, 79.6, 68.8, 62.4, 57.4, 29.3, 21.5, 21.1, 14.4.

HRMS (ESI+): Calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_2$, 337.1910; encontrada, 337.1918 ($[\text{M}+\text{H}]$, 100).

(2*R*,4*S*,5*S*)-4-Metil-5-fenil-2-(*m*-tolil)-1,3-diazabicyclo[3.1.0]hexano-4-carboxilato de etilo (13d)



Seguendo el procedimiento general, la reacción de **11a** (11.7 mg, 0.1 mmol) y **10d** (28.5 mg, 0.13 mmol) da lugar, tras cromatografía en columna utilizando gel de sílice desactivada, (ciclohexano-EtOAc 10:1) al cicloaducto **13d** (24.4 mg, 85%, aceite amarillo).

$[\alpha]_D^{20}$: +39.2 ($c = 0.10$, CHCl_3), 91% *ee*.

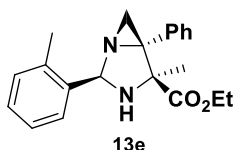
HPLC: Daicel Chiralpak IB, hexano-isopropanol 99-1, flujo 1 mL/min ($\lambda = 254$ nm), t_R : 7.8 min (2*R*,4*S*,5*S*)-**13d** y 8.8 min (2*S*,4*R*,5*R*)-**13d**.

^1H RMN (300 MHz, Acetona) δ 7.56 – 7.46 (m, 2H, Ar), 7.40 – 7.24 (m, 6H, Ar), 7.16 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H, Ar), 5.51 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H, H^2), 4.38 – 4.22 (m, 2H, CH_2 (CO_2Et)), 3.38 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H, NH), 2.36 (s, 3H, CH_3 -Ar), 2.00 (s, 1H, CH_2), 1.59 (s, 1H, CH_2), 1.36 – 1.18 (m, 6H, CH_3 (CO_2Et) y CH_3).

^{13}C RMN (125 MHz, Acetona) δ 173.9, 139.5, 138.7, 138.6, 130.1, 129.2, 129.0, 128.4, 128.0, 124.3, 79.5, 79.5, 72.2, 68.6, 68.5, 62.3, 57.2, 21.3, 14.3.

HRMS (ESI+): Calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_2$, 337.1910; encontrada, 337.1925 ($[\text{M}+\text{H}]$, 100).

(2*R*,4*S*,5*S*)-4-Metil-5-fenil-2-(*o*-tolil)-1,3-diazabicyclo[3.1.0]hexano-4-carboxilato de etilo (13e**)**



Siguiendo el procedimiento general, la reacción de **11a** (11.7 mg, 0.1 mmol) y **10e** (28.5 mg, 0.13 mmol) da lugar, tras cromatografía en columna utilizando gel de sílice desactivada, (ciclohexano-EtOAc 10:1) al cicloaducto **13e** (28.3 mg, 84%, aceite amarillo).

$[\alpha]_D^{20}$: +82.2 ($c = 0.10$, CHCl_3), 70% *ee*.

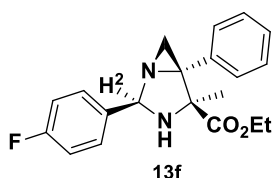
HPLC: Daicel Chiralpak ID, hexano-isopropanol 95-5, flujo 1 mL/min ($\lambda = 254$ nm), t_R : 6.3 min (2*S*,4*R*,5*R*)-**13e** y 7.2 min (2*R*,4*S*,5*S*)-**13e**.

^1H RMN (300 MHz, Acetona) δ 7.58 – 7.49 (m, 3H, Ar), 7.39 – 7.27 (m, 3H, Ar), 7.27 – 7.19 (m, 3H, Ar), 5.59 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H, H^2), 4.43 – 4.16 (m, 2H, CH_2 (CO_2Et)), 3.32 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H, NH), 2.55 (s, 3H, CH_3 -Ar), 2.23 (s, 1H, CH_2), 1.64 (s, 1H, CH_2), 1.43 – 1.25 (m, 6H, CH_3 (CO_2Et) y CH_3).

^{13}C RMN (75 MHz, Acetona) δ 174.1, 138.9, 138.3, 136.9, 131.3, 130.2, 128.7, 128.5, 128.2, 126.4, 125.9, 77.4, 68.7, 62.4, 56.2, 21.4, 19.8, 14.4.

HRMS (ESI+): Calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_2$, 337.1918; encontrada, 337.1918 ($[\text{M}+\text{H}]$, 100).

(2*R*,4*S*,5*S*)-2-(4-Fluorofenil)-4-metil-5-fenil-1,3-diazabicyclo[3.1.0]hexano-4-carboxilato de etilo (13f)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción de **11a** (11.7 mg, 0.1 mmol) y **10f** (29.0 mg, 0.13 mmol) da lugar, tras cromatografía en columna utilizando gel de sílice desactivada, (ciclohexano-EtOAc 10:1) al cicloaducto **13f** (19.0 mg, 55%, aceite incoloro).

$[\alpha]_D^{20}$: +58 ($c = 0.10$, CHCl_3), 98% *ee*.

SFC: Chiralpak ID, hexano-isopropanol 97-3, flujo 2 mL/min ($\lambda = 254$ nm), t_R : 5.2 min (2*R*,4*S*,5*S*)-**13f** y (2*S*,4*R*,5*R*)-**13f**.

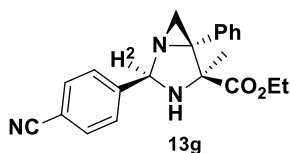
^1H RMN (300 MHz, Acetona) δ 7.65 – 7.56 (m, 2H, Ar), 7.57 – 7.46 (m, 2H, Ar), 7.40 – 7.27 (m, 3H, Ar), 7.24 – 7.09 (m, 2H, Ar), 5.53 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H, H^2), 4.36 – 4.22 (m, 2H, CH_2 (CO_2Et)), 3.37 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H, NH), 2.04 (s, 1H, CH_2), 1.60 (s, 1H, CH_2), 1.38 – 1.26 (m, 6H, CH_3 (CO_2Et) y CH_3).

^{13}C RMN (125 MHz, Acetona) δ 206.1, 173.9, 163.2 (d, $J = 244.0$ Hz), 135.9 (d, $J = 3.1$ Hz), 130.2, 129.5 (d, $J = 8.1$ Hz), 128.5, 128.2, 115.9 (d, $J = 21.5$ Hz), 79.1, 68.8, 62.4, 57.5, 29.8, 29.4, 21.4, 14.4.

^{19}F RMN (282 MHz, Acetona) δ -116.27.

HRMS (ESI+): Calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2\text{F}$, 341.1659; encontrada, 341.1657 ($[\text{M}+\text{H}]$, 100).

(2*R*,4*S*,5*S*)-2-(4-Cianofenil)-4-metil-5-fenil-1,3-diazabicyclo[3.1.0]hexano-4-carboxilato de etilo (13g)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción de **11a** (11.7 mg, 0.1 mmol) y **10g** (30.0 mg, 0.13 mmol) da lugar, tras cromatografía en columna utilizando gel de sílice desactivada, (ciclohexano-EtOAc 10:1) al cicloaducto **13g** (29.9 mg, 86%, aceite incoloro).

$[\alpha]_D^{20}$: +130.0 ($c = 0.10$, CHCl_3), 92% *ee*.

HPLC: Daicel Chiralpak IB, hexano-isopropanol 98-2, flujo 1 mL/min ($\lambda = 254$ nm), t_R : 25.9 min (2*R*,4*S*,5*S*)-**13g** y 35.7 min (2*S*,4*R*,5*R*)-**13g**.

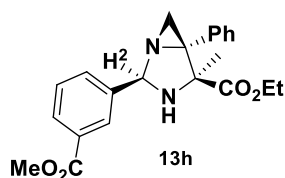
^1H RMN (300 MHz, Acetona) δ 7.86 – 7.75 (m, 4H, Ar), 7.55 – 7.48 (m, 2H, Ar), 7.40 – 7.28 (m, 3H, Ar), 5.62 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H, H^2), 4.42 – 4.15 (m, 2H, CH_2 (CO_2Et)), 3.45

(d, $J = 11.2$ Hz, 1H, NH), 2.07 (s, 1H, CH₂), 1.65 (s, 1H, CH₂), 1.36 – 1.25 (m, 6H, CH₃ (CO₂Et) y CH₃).

¹³C RMN (125 MHz, Acetona) δ 173.7, 145., 138.4, 133.1, 130.2, 128.7, 128.6, 128.3, 119.2, 112.5, 79.2, 68.8, 62.5, 57.5, 29.8, 21.4, 14.3.

HRMS (ESI+): Calculada para C₂₁H₂₂N₃O₂, 348.1706; encontrada, 348.1709 ([M+H], 100).

(2R,4S,5S) Etil 2-(3-(metoxicarbonil)fenil)-4-metil-5-fenil-1,3-diazabicyclo[3.1.0]hexano-4-carboxilato (13h)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción de **11a** (11.7 mg, 0.1 mmol) y **10h** (34.2 mg, 0.13 mmol) da lugar, tras cromatografía en columna utilizando gel de sílice desactivada, (ciclohexano-EtOAc 10:1) al cicloaducto **13h** (24.4 mg, 63%, aceite incoloro).

$[\alpha]_D^{20}$: +100.0 ($c = 0.10$, CHCl₃), 91% *ee*.

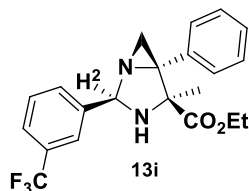
HPLC: Daicel Chiralpak IB, hexano-isopropanol 99-1, flujo 01 mL/min ($\lambda = 254$ nm), t_R : 8.5 min (2R,4S,5S)-**13h** y 11.8 min (2S,4R,5R)-**13h**.

¹H RMN (300 MHz, Acetona) δ 8.25 (s, 1H, Ar), 8.01 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, Ar), 7.85 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, Ar), 7.62 – 7.51 (m, 3H, Ar), 7.44 – 7.26 (m, 3H, Ar), 5.63 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H, H²), 4.38 – 4.22 (m, 2H, CH₂ (CO₂Et)), 3.92 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.47 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H, NH), 2.08 (s, 1H, CH₂), 1.64 (s, 1H, CH₂), 1.41 – 1.24 (m, 6H, CH₃ (CO₂Et) y CH₃).

¹³C RMN (125 MHz, Acetona) δ 173.8, 167.1, 140.3, 138.6, 132.1, 131.3, 130.2, 129.6, 129.6, 128.5, 128.5, 128.3, 79.2, 68.8, 62.4, 57.5, 52.4, 29.8, 29.4, 21.4, 14.4.

HRMS (APCI+): Calculada para C₂₂H₂₅N₂O₄, 381.1809; encontrada, 381.1822 ([M+H], 100).

(2R,4S,5S)-4-Metil-5-fenil-2-(3-(trifluorometil)fenil)-1,3-diazabicyclo[3.1.0]hexano-4-carboxilato de etilo (13i)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción de **11a** (11.7 mg, 0.1 mmol) y **10i** (29.0 mg, 0.13 mmol) da lugar, tras cromatografía en columna utilizando gel de sílice desactivada, (ciclohexano-EtOAc 10:1) al cicloaducto **13i** (21.1 mg, 54%, aceite incoloro).

$[\alpha]_D^{20}$: +92.2 ($c = 0.10$, CHCl₃), 96% *ee*.

SFC: Daicel Chiralpak OD, hexano-isopropanol 99-1, flujo 1 mL/min ($\lambda = 254$ nm), t_R : 9.5 min (2*R*,4*S*,5*S*)-**13i** y 28.9 min (2*S*,4*R*,5*R*)-**13i**.

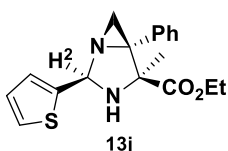
^1H RMN (300 MHz, Acetona) δ 7.91 – 7.84 (m, 2H, Ar), 7.75 – 7.63 (m, 2H, Ar), 7.55 – 7.49 (m, 2H, Ar), 7.39 – 7.29 (m, 3H, Ar), 5.64 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H, H^2), 4.36 – 4.23 (m, 2H, CH_2 (CO_2Et)), 3.47 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H, NH), 2.10 (s, 1H, CH_2), 1.65 (s, 1H, CH_2), 1.36 – 1.25 (m, 6H, CH_3 (CO_2Et) y CH_3).

^{13}C RMN (125 MHz, Acetona) δ 173.7, 141.2, 138.5, 131.5, 130.9 (q, $J = 32.0$ Hz), 130.3, 130.2, 128.6, 128.4, 128.3, 125.4 (q, $J = 3.8$ Hz), 125.3 (q, $J = 271.5$ Hz), 124.3 (q, $J = 3.9$ Hz), 122.1, 79.0, 79.0, 72.3, 68.8, 68.8, 62.4, 57.5, 57.5, 29.8, 21.4, 14.4.

^{19}F RMN (282 MHz, Acetona) δ -63.04.

HRMS (ESI+): Calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2\text{F}_3$, 391.1627; encontrada, 391.1621 ($[\text{M}+\text{H}]$, 100).

(2*R*,4*S*,5*S*)-4-Metil-5-fenil-2-(tiofen-2-il)-1,3-diazabicyclo[3.1.0]hexano-4-carboxilato de etilo (13j**)**



Siguiendo el procedimiento general, la reacción de **11a** (11.7 mg, 0.1 mmol) y **10j** (27.4 mg, 0.13 mmol) da lugar, tras cromatografía en columna utilizando gel de sílice desactivada, (ciclohexano-EtOAc 10:1) al cicloadducto **13j** (28.6 mg, 87%, aceite incoloro).

$[\alpha]_D^{20}$: +41.6 ($c = 0.10$, CHCl_3), 90% *ee*.

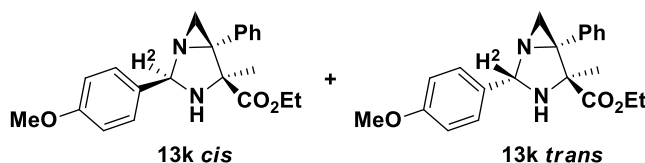
SFC: Chiralpak IA, CO_2/MeOH desde 95-5 a 60-40 in 8 min, flujo 2 mL/min ($\lambda = 210$ nm), t_R : 3.2 min (2*S*,4*R*,5*R*)-**13j** y 3.4 min (2*R*,4*S*,5*S*)-**13j**.

^1H RMN (300 MHz, Acetona) δ 7.52 – 7.47 (m, 2H, Ar), 7.45 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H, Ar), 7.39 – 7.26 (m, 3H, Ar), 7.19 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, Ar), 7.05 (dd, $J = 6.1, 2.4$ Hz, 1H, Ar), 5.66 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H, H^2), 4.39 – 4.22 (m, 2H, CH_2 (CO_2Et)), 3.47 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H, NH), 2.17 (s, 1H, CH_2), 1.61 (s, 1H, CH_2), 1.34 – 1.28 (m, 3H, CH_3 (CO_2Et)), 1.27 (s, 3H, CH_3).

^{13}C RMN (125 MHz, Acetona) δ 173.7, 142.1, 138.4, 130.2, 128.5, 128.3, 127.6, 126.0, 125.8, 76.7, 72.3, 68.9, 68.9, 62.5, 60.8, 21.5, 14.4.

HRMS (ESI+): Calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$, 329.1318; encontrada, 329.1323 ($[\text{M}+\text{H}]$, 100).

(2*R*,4*S*,5*S*)-2-(4-Metoxifenil)-4-metil-5-fenil-1,3-diazabicyclo[3.1.0]hexano-4-carboxilato de etilo (13k *cis* y 13k *trans*)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción de **11a** (11.7 mg, 0.1 mmol) y **10k** (30.6 mg, 0.13 mmol) da lugar, tras cromatografía en columna utilizando gel de

sílice desactivada, (ciclohexano-EtOAc 10:1) a una mezcla de diastereoisómeros en una proporción de 2:1 de **13k cis** y **13k trans** (18.0 mg, 51%, aceite incoloro).

$[\alpha]_D^{20}$: +60 ($c = 0.10$, CHCl_3), 80% *ee*.

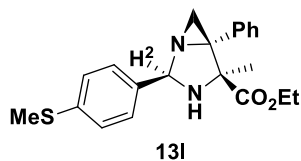
SFC: Chiralpak IC, CO_2/MeOH desde 95-5 a 60-40 in 8 min, flujo 2 mL/min ($\lambda = 230$ nm), t_R : 3.5 min (2*S*,4*R*,5*R*,6*S*)-**13k** y 3.8 min (2*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-**13k**.

^1H RMN (300 MHz, Acetona) δ 7.59 – 7.44 (m, 4H, Ar), 7.41 – 7.21 (m, 3H, Ar), 7.02 – 6.91 (m, 2H, Ar), 5.51-5.49 (m, 1H, H^2), 4.43 – 4.17 (m, 2H, $\text{CH}_2(\text{CO}_2\text{Et})$), 3.83 (s, 3H, CH_3O), 3.35 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H, NH), 2.03 (s, 1H, CH_2), 1.58 (s, 1H, CH_2), 1.48 – 1.18 (m, 6H, $\text{CH}_3(\text{CO}_2\text{Et})$ y CH_3).

^{13}C RMN (75 MHz, Acetona) δ 174.5, 174.0, 160.3, 159.8, 138.9, 138.9, 137.6, 131.7, 130.5, 130.2, 129.2, 128.6, 128.5, 128.4, 128.2, 128.0, 114.6, 113.8, 81.2, 79.3, 68.8, 68.8, 62.4, 62.4, 58.5, 57.4, 55.5, 55.4, 33.3, 24.5, 21.5, 14.4.

HRMS (CG-IE): Calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$, 352.1787; encontrada, 352.1784 ($[\text{M}+\text{H}]$, 100).

(2*R*,4*S*,5*S*)-2-(4-Metoxifenil)-4-metil-5-fenil-1,3-diazabicyclo[3.1.0]hexano-4-carboxilato de etilo (13l)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción de **11a** (11.7 mg, 0.1 mmol) y **10l** (32.6 mg, 0.13 mmol) da lugar, tras cromatografía en columna utilizando gel de sílice desactivada, (ciclohexano-EtOAc 10:1) al cicloaducto **13l** (15.0 mg, 41%, aceite incoloro).

$[\alpha]_D^{20}$: +43 ($c = 0.10$, CHCl_3), 98% *ee*.

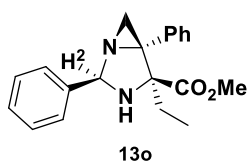
SFC: Chiralpak IC, CO_2/MeOH desde 95-5 a 60-40 in 8 min, flujo 2 mL/min ($\lambda = 230$ nm), t_R : 3.5 min (2*S*,4*R*,5*R*,6*S*)-**13l** y 3.8 min (2*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-**13l**.

^1H RMN (300 MHz, Acetona) δ 7.59 – 7.42 (m, 4H, Ar), 7.39 – 7.19 (m, 5H, Ar), 5.51 (d, J = 11.5 Hz, 1H, H^2), 4.43 – 4.16 (m, 2H, CH_2 (CO_2Et)), 3.36 (d, J = 11.4 Hz, 1H, NH), 2.51 (s, 3H, CH_3S), 2.01 (s, 1H, CH_2), 1.59 (s, 1H, CH_2), 1.39 – 1.13 (m, 6H, CH_3 (CO_2Et) y CH_3).

^{13}C RMN (75 MHz, Acetona) δ 173.9, 139.2, 138.8, 136.4, 130.2, 128.5, 128.2, 128.1, 127.0, 79.3, 79.3, 68.8, 68.7, 62.4, 57.5, 57.5, 21.5, 21.4, 15.4, 14.4.

HRMS (CG-IE): Calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$, 368.1559; encontrada, 368.1552 ($[\text{M}+\text{H}]$, 100).

(2R,4S,5S)-4-Etil-2,5-difenil-1,3-diazabicyclo[3.1.0]hexano-4-carboxilato de metilo (13o)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción de **11a** (11.7 mg, 0.1 mmol) y **10o** (28.5 mg, 0.13 mmol) da lugar, tras cromatografía en columna utilizando gel de sílice desactivada, (ciclohexano-EtOAc 10:1) al cicloaducto **13o** (21.9 mg, 68%, aceite incoloro).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: +176 (c = 0.10, CHCl_3), 92% *ee*.

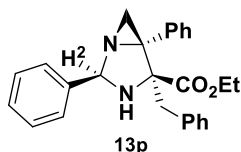
HPLC: Daicel Chiralpak IA, hexano-isopropanol 99-1, flujo 1 mL/min (λ = 254 nm), t_{R} : 6.8 min (2R,4S,5S)-**13o** y 9.2 min (2S,4R,5R)-**13o**.

^1H RMN (300 MHz, Acetona) δ 7.62 – 7.55 (m, 2H, Ar), 7.54 – 7.46 (m, 2H, Ar), 7.45 – 7.27 (m, 6H, Ar), 5.49 (d, J = 11.9 Hz, 1H, H^2), 3.84 (s, 3H, CO_2CH_3), 3.28 (d, J = 11.6 Hz, 1H, NH), 1.87 (s, 1H, CH_2), 1.73 – 1.47 (m, 3H, CH_2 y CH_2 (Et)), 0.85 (t, J = 7.3 Hz, 3H, CH_3 (Et)).

^{13}C RMN (75 MHz, Acetona) δ 173.9, 139.7, 138.7, 130.6, 129.3, 128.7, 128.5, 128.2, 127.4, 79.7, 73.6, 57.3, 52.9, 27.2, 9.5.

HRMS (ESI+): Calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_2$, 323.1754; encontrada, 323.1748 ($[\text{M}+\text{H}]$, 100).

(2R,4S,5S)-4-Bencil-2,5-difenil-1,3-diazabicyclo[3.1.0]hexano-4-carboxilato de etilo (13p)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción de **11a** (11.7 mg, 0.1 mmol) y **10p** (36.6 mg, 0.13 mmol) da lugar, tras cromatografía en columna utilizando gel de sílice desactivada, (ciclohexano-EtOAc 10:1) al cicloaducto **13p** (27.1 mg, 68%, aceite amarillo).

$[\alpha]_D^{20}$: +66 ($c = 0.10$, CHCl_3), 89% *ee*.

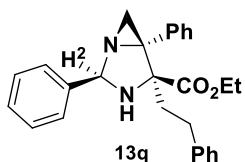
SFC: Chiralpak ID, CO_2/MeOH desde 95-5 a 60-40 en 8 min, flujo 2 mL/min ($\lambda = 210$ nm), t_R : 2.3 min (2*S*,4*R*,5*R*)-**13p** y 2.5 min (2*R*,4*S*,5*S*)-**13p**.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.70 – 7.61 (m, 2H, Ar), 7.60 – 7.52 (m, 2H, Ar), 7.42 – 7.33 (m, 6H, Ar), 7.31 – 7.15 (m, 5H, Ar), 5.75 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H, H^2), 4.31 – 4.08 (m, 2H, CH_2 (CO_2Et)), 3.28 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H, NH), 3.05 – 2.82 (m, 2H, CH_2 bencilo), 1.97 (s, 1H, CH_2), 1.79 (s, 1H, CH_2), 1.26 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH_3 (CO_2Et)).

^{13}C RMN (75 MHz, Acetona) δ 172.6, 139.6, 138.5, 138.4, 131.6, 131.1, 129.3, 128.7, 128.5, 128.4, 128.4, 127.5, 127.1, 79.5, 73.7, 62.4, 57.5, 39.4, 28.8, 14.4.

HRMS (ESI+): Calculada para $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_2$, 399.2067; encontrada, 399.2077 ($[\text{M}+\text{H}]$, 100).

(2*R*,4*S*,5*S*)-4-Fenetil-2,5-difenil-1,3-diazabicyclo[3.1.0]hexano-4-carboxilato de etilo (13q)



Seguindo el procedimiento general, la reacción de **11a** (11.7 mg, 0.1 mmol) y **10q** (38.4 mg, 0.13 mmol) da lugar, tras cromatografía en columna utilizando gel de sílice desactivada, (ciclohexano-EtOAc 10:1) al cicloadducto **13q** (23.1 mg, 56%, aceite amarillo).

$[\alpha]_D^{20}$: +40.1 ($c = 0.10$, CHCl_3), 92% *ee*.

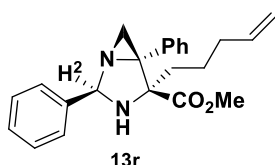
HPLC: Daicel Chiralpak IB, hexano-isopropanol 99-1, flujo 1 mL/min ($\lambda = 254$ nm), t_R : 8.5 min (2*R*,4*S*,5*S*)-**13q** y 11.8 min (2*S*,4*R*,5*R*)-**13q**.

^1H RMN (300 MHz, Acetona) δ 7.73 – 7.65 (m, 2H, Ar), 7.52 – 7.25 (m, 10H, Ar), 7.23 – 7.11 (m, 3H, Ar), 5.64 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H, H^2), 4.42 – 4.14 (m, 2H, CH_2 (CO_2Et)), 3.47 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H, NH), 3.01 (ddd, $J = 15.6, 10.5, 5.3$ Hz, 1H, CH_2), 2.48 (ddd, $J = 13.5, 11.0, 6.0$ Hz, 1H, CH_2), 2.10 – 1.92 (m, 3H, CH_2 y CH_2 aziridina), 1.79 (s, 1H, CH_2 aziridina), 1.37 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH_3 (CO_2Et)).

^{13}C RMN (75 MHz, Acetona) 172.4, 142.2, 138.7, 137.6, 129.8, 128.4, 128.4, 128.2, 127.8, 127.6, 127.3, 126.6, 125.6, 78.9, 71.7, 61.7, 56.5, 54.1, 35.7, 31.3, 13.6.

HRMS (ESI+): Calculada para $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_2$, 413.2223; encontrada, 413.2220 ($[\text{M}+\text{H}]$, 100).

(2R,4S,5S)-4-(Pent-4-en-1-il)-2,5-difenil-1,3-diazabicyclo[3.1.0]hexano-4-carboxilato de metilo (13r)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción de **11a** (23.4 mg, 0.2 mmol) y **10r** (73.6 mg, 0.26 mmol) da lugar, tras cromatografía en columna utilizando gel de sílice desactivada, (ciclohexano-EtOAc 10:1) al cicloaducto **13r** (45.6 mg, 63%, aceite incoloro).

$[\alpha]_D^{20}$: +125.9 ($c = 0.10$, CHCl_3), 93% *ee*.

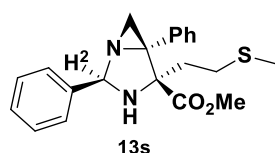
HPLC: Daicel Chiralpak ID, hexano-isopropanol 95-5, flujo 1 mL/min ($\lambda = 254$ nm), t_R : 5.6 min (1*S*,3*R*,3*aS*,6*aR*)-**13r** y 6.0 min (1*R*,3*S*,3*aR*,6*aS*)-**13r**.

^1H RMN (300 MHz, Acetona) δ 7.61 – 7.54 (m, 2H, Ar), 7.53 – 7.46 (m, 2H, Ar), 7.45 – 7.38 (m, 2H, Ar), 7.38 – 7.27 (m, 4H, Ar), 5.82 – 5.65 (m, 1H, CH (CH=CH₂)), 5.50 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H, H²), 5.03 – 4.80 (m, 2H, CH₂ (CH=CH₂)), 3.84 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.32 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H, NH), 1.95-1.89 (m, 2H, CH₂), 1.87 (s, 1H, CH₂ aziridina), 1.81 – 1.52 (m, 4H, CH₂ aziridina y CH₂), 1.25 – 1.07 (m, 1H, CH₂).

^{13}C RMN (75 MHz, Acetona) δ 174.0, 139.6, 139.5, 138.6, 130.61, 129.3, 128.7, 128.5, 128.2, 127.4, 114.8, 79.7, 72.9, 57.3, 52.9, 34.4, 33.7, 29.1, 25.2.

HRMS (APCI+): Calculada para C₂₃H₂₇N₂O₂, 363.2067; encontrada, 363.2066 ([M+H], 100).

(2R,4S,5S)-4-(2-(Metiltio)etil)-2,5-difenil-1,3-diazabicyclo[3.1.0]hexano-4-carboxilato de metilo (13s)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción de **11a** (11.7 mg, 0.1 mmol) y **10s** (32.7 mg, 0.13 mmol) da lugar, tras cromatografía en columna utilizando gel de sílice desactivada, (ciclohexano-EtOAc 10:1) al cicloaducto **13s** (16.0 mg, 44%, aceite incoloro).

$[\alpha]_D^{20}$: +204.0 ($c = 0.10$, CHCl_3), 30% *ee*.

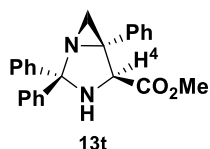
HPLC: Chiralpak ID, hexano-isopropanol 95-5, flujo 1 mL/min ($\lambda = 254$ nm), t_R : 8.4 min (2*S*,4*R*,5*R*)-**13s** y 9.3 min (2*R*,4*S*,5*S*)-**13s**.

^1H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.64 – 7.53 (m, 2H, Ar), 7.49 – 7.31 (m, 8H, Ar), 5.53 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H, H₂), 3.83 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.33 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H, NH), 2.75 (ddd, $J = 12.6, 9.7, 5.0$ Hz, 1H, CH₂), 2.36 (ddd, $J = 12.7, 10.2, 6.4$ Hz, 1H, CH₂), 2.01 (s, 3H, SCH₃), 1.99 – 1.87 (m, 3H, CH₂ y CH₂ aziridina), 1.73 (s, 1H, CH₂ aziridina).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 172.9, 137.9, 136.7, 129.6, 128.5, 128.0, 128.0, 128.0, 126.7, 79.2, 57.0, 52.6, 33.1, 30.0, 28.8, 15.7.

HRMS (ESI+): Calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$, 369.1631; encontrada, 369.1646 ($[\text{M}+\text{H}]$, 100).

(4S,5S)-2,2,5-Trifenil-1,3-diazabicyclo[3.1.0]hexano-4-carboxilato de metilo (13t)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción de **11a** (11.7 mg, 0.1 mmol) y **10t** (73.6 mg, 0.13 mmol) da lugar, tras cromatografía en columna (ciclohexano-EtOAc 8:1) al cicloaducto **13t** (31.4 mg, 85%, aceite inoloro).

$[\alpha]_D^{20}$: +60 ($c = 0.10$, CHCl_3), 67% *ee*.

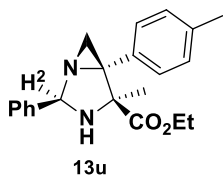
SFC: Daicel Chiralpak ID, hexano-isopropanol 95-5, flujo 1 mL/min ($\lambda = 254$ nm), t_R : 5.1 min (4*R*, 5*S*)-**13t** y 5.4 min (4*S*, 5*S*)-**13t**.

^1H RMN (300 MHz, Acetona) δ 8.04 – 7.97 (m, 2H, Ar), 7.73 – 7.66 (m, 2H, Ar), 7.42 – 7.16 (m, 11H, Ar), 3.94 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H, H^4), 3.75 (s, 3H, CO_2CH_3), 3.53 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H, NH), 2.13 (s, 1H, CH_2), 2.01 (s, 1H, CH_2).

^{13}C RMN (75 MHz, Acetona) δ 171.3, 149.1, 147.3, 140.2, 129.1, 128.7, 128.1, 127.7, 127.5, 127.4, 126.9, 126.6, 91.9, 65.9, 65.8, 56.0, 50.7, 35.7.

HRMS (ESI+): Calculada para $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_2$, 371.1754; encontrada, 371.1760 ($[\text{M}+\text{H}]$, 100).

(2*R*,4*S*,5*S*)-4-Metil-2-fenil-5-(*p*-tolil)-1,3-diazabicyclo[3.1.0]hexano-4-carboxilato de etilo (13u)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción de **11b** (19.7 mg, 0.15 mmol) y **10b** (41.1 mg, 0.20 mmol) da lugar, tras cromatografía en columna utilizando gel de sílice desactivada, (ciclohexano-EtOAc 10:1) al cicloaducto **13u** (47.9 mg, 95%, aceite marrón).

$[\alpha]_D^{20}$: +280.0 ($c = 0.10$, CHCl_3), 99% *ee*.

SFC: Daicel Chiralpak OD, hexano-isopropanol 99-1, flujo 1 mL/min ($\lambda = 254$ nm), t_R : 10.7 min (2*S*, 4*R*, 5*R*)-**13u** y 13.4 min (2*R*, 4*S*, 5*S*)-**13u**.

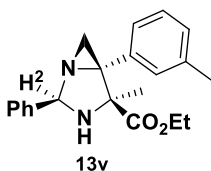
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.67 – 7.60 (m, 2H, Ar), 7.48 – 7.33 (m, 5H, Ar), 7.18 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H, Ar), 5.62 (s, 1H, H^2), 4.33 (m, 2H, CH_2 (CO_2Et)), 3.47 (sa, 1H, NH), 2.40

(s, 3H, CH₃-Ar), 2.05 (s, 1H, CH₂), 1.76 (s, 1H, CH₂), 1.39 (s, 3H, CH₃), 1.36 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH₃ (CO₂Et)).

¹³C RMN (75 MHz, Acetona) δ 174.0, 139.8, 137.7, 135.8, 130.2, 129.2, 129.2, 128.6, 127.5, 79.7, 68.8, 62.4, 57.2, 29.4, 21.5, 21.2, 14.4.

HRMS (ESI+): Calculada para C₂₁H₂₅N₂O₂, 337.1910; encontrada, 337.1906 ([M+H], 65).

(2*R*,4*S*,5*S*)-4-Metil-2-fenil-5-(*m*-tolil)-1,3-diazabicyclo[3.1.0]hexano-4-carboxilato de etilo (13v)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción de **11c** (19.7 mg, 0.15 mmol) y **10b** (41.1 mg, 0.20 mmol) da lugar, tras cromatografía en columna utilizando gel de sílice desactivada, (ciclohexano-EtOAc 10:1) al cicloaducto **13v** (38.8 mg, 77%, aceite amarillo).

[α]_D²⁰: +115.0 (*c* = 0.10, CHCl₃), 91% *ee*.

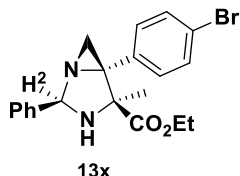
SFC: Chiralpak ID, CO₂/MeOH desde 95-5 a 60-40 en 8 min, flujo 2 mL/min (λ = 210 nm), *t_R*: 1.7 min (2*S*,4*R*,5*R*)-**13v** y 1.8 min (2*R*,4*S*,5*S*)-**13v**.

¹H RMN (300 MHz, Acetona) δ 7.57 (dd, *J* = 7.4, 0.7 Hz, 2H, Ar), 7.46 – 7.27 (m, 5H, Ar), 7.22 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, Ar), 7.11 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, Ar), 5.54 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H, H²), 4.52 – 4.15 (m, 2H, CH₂ (CO₂Et)), 3.39 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H, NH), 2.34 (s, 3H, CH₃-Ar), 1.99 (s, 1H, CH₂), 1.58 (s, 1H, CH₂), 1.41 – 1.22 (m, 6H, CH₃ y CH₃ (CO₂Et)).

¹³C RMN (75 MHz, Acetona) δ 174.0, 139.7, 138.7, 137.9, 130.8, 129.2, 128.9, 128.6, 128.4, 127.5, 127.3, 79.7, 68.7, 62.4, 57.5, 29.4, 21.4, 21.4, 14.4.

HRMS (ESI+): Calculada para C₂₁H₂₅N₂O₂, 337.1910; encontrada, 337.1902 ([M+H], 100).

(2*R*,4*S*,5*S*)-5-(4-Bromofenil)-4-metil-2-fenil-1,3-diazabicyclo[3.1.0]hexano-4-carboxilato de etilo (13x)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción de **11d** (39.9 mg, 0.20 mmol) y **10b** (53.4 mg, 0.26 mmol) da lugar, tras cromatografía en columna utilizando gel de sílice desactivada, (ciclohexano-EtOAc 10:1) al cicloaducto **13x** (66.0 mg, 82%, aceite amarillo).

[α]_D²⁰: +332.0 (*c* = 0.10, CHCl₃), 97% *ee*.

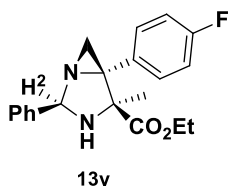
SFC: Daicel Chiralpak OD, hexano-isopropanol 97-3, flujo 1 mL/min ($\lambda = 254$ nm), t_R : 7.1 min (2*R*,4*S*,5*S*)-**13x** y 8.6 min (2*S*,4*R*,5*R*)-**13x**.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.61 – 7.53 (m, 2H, Ar), 7.49 – 7.44 (m, $J = 8.4$ Hz, 2H, Ar), 7.43 – 7.32 (m, 5H, Ar), 5.56 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H, H^2), 4.29 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H, CH_2 (CO_2Et)), 3.42 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H, NH), 2.02 (s, 1H, CH_2), 1.71 (s, 1H, CH_2), 1.33 (s, 3H, CH_3), 1.32 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH_3 (CO_2Et)).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 173.2, 137.9, 136.5, 131.2, 131.1, 128.6, 128.2, 126.8, 121.8, 79.2, 68.1, 62.1, 56.4, 29.1, 21.3, 14.3.

HRMS (ESI+): Calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2\text{Br}$, 401.0859; encontrada, 401.0862 ($[\text{M}+\text{H}]$, 100).

(2*R*,4*S*,5*S*)-5-(4-Fluorofenil)-4-metil-2-fenil-1,3-diazabicyclo[3.1.0]hexano-4-carboxilato de etilo (13y**)**



Siguiendo el procedimiento general, la reacción de **11e** (20.2 mg, 0.15 mmol) y **10b** (41.1 mg, 0.20 mmol) da lugar, tras cromatografía en columna utilizando gel de sílice desactivada, (ciclohexano-EtOAc 10:1) al cicloaducto **13y** (57.0 mg, 84%, aceite incoloro).

$[\alpha]_D^{20}$: +232 ($c = 0.10$, CHCl_3), 92% *ee*.

SFC: Chiralpak ID, CO_2/MeOH desde 95-5 a 60-40 en 8 min, flujo 2 mL/min ($\lambda = 210$ nm), t_R : 1.7 min (2*S*,4*R*,5*R*)-**13y** y 2.0 min (2*R*,4*S*,5*S*)-**13y**.

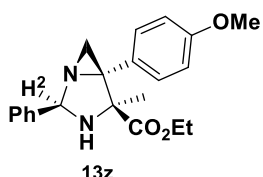
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.61 – 7.54 (m, 2H, Ar), 7.51 – 7.31 (m, 5H, Ar), 7.06 – 6.95 (m, 2H, Ar), 5.57 (s, 1H, H^2), 4.29 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H, CH_2 (CO_2Et)), 3.41 (sa, 1H, NH), 2.02 (s, 1H, CH_2), 1.71 (s, 1H, CH_2), 1.45 – 1.21 (m, 6H, CH_3 y CH_3 (CO_2Et)).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 173.3, 162.3 (d, $J = 246.2$ Hz), 138.0, 133.0 (d, $J = 3.2$ Hz), 131.0 (d, $J = 8.1$ Hz), 128.6, 128.1, 126.8, 114.8 (d, $J = 21.5$ Hz), 79.2, 68.2, 62.0, 56.3, 29.1, 21.3, 14.3.

^{19}F RMN (282 MHz, CDCl_3): δ -114.32.

HRMS (ESI+): Calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2\text{F}$, 341.1659; encontrada, 341.1667 ($[\text{M}+\text{H}]$, 100).

(2*R*,4*S*,5*S*)-5-(4-Metoxifenil)-4-metil-2-fenil-1,3-diazabicyclo[3.1.0]hexano-4-carboxilato de etilo (13z)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción de **11f** (11.1 mg, 0.10 mmol) y **10b** (36.8 mg, 0.13 mmol) da lugar, tras cromatografía en columna utilizando gel de sílice desactivada, (ciclohexano-EtOAc 10:1) al cicloaducto **13z** (12.3 mg, 35%, aceite marrón).

$[\alpha]_D^{20}$: +96 ($c = 0.10$, CHCl_3), 90% *ee*.

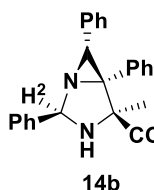
HPLC: Daicel Chiralpak AS-H, hexano-isopropanol 80-20, flujo 0.7 mL/min ($\lambda = 230$ nm), t_R : 30.0 min (1*S*,3*R*,3*aS*,6*aR*)-**13z** y 36.4 min (1*R*,3*S*,3*aR*,6*aS*)-**13z**.

^1H RMN (300 MHz, Acetona) δ 7.57 – 7.43 (m, $J = 8.0, 5.2, 1.2$ Hz, 3H, Ar), 7.39 – 7.21 (m, 4H, Ar), 6.95 (dd, $J = 11.6, 4.8$ Hz, 2H, Ar), 5.48 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H, CH), 4.42 – 4.18 (m, 2H, CH_2 (CO_2Et)), 3.81 (s, 3H, OCH_3), 3.33 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H, NH), 2.01 (s, 1H, CH_2), 1.57 (s, 1H, CH_2), 1.45 – 1.15 (m, 6H, CH_3 y CH_3 (CO_2Et)).

^{13}C RMN (75 MHz, Acetona) δ 174.1, 160.0, 139.8, 131.4, 130.6, 129.2, 128.6, 127.5, 113.9, 79.6, 68.9, 62.4, 56.9, 55.5, 29.4, 21.5, 14.4.

HRMS (ESI+): Calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_3$, 353.1859; encontrada, 353.1860 ($[\text{M}+\text{H}]$, 100).

(2*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-4-Metil-2,5,6-trifenil-1,3-diazabicyclo[3.1.0]hexano-4-carboxilato de etilo (14b)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción de **12a** (29.0 mg, 0.15 mmol) y **10b** (41.1 mg, 0.20 mmol) da lugar, tras cromatografía en columna utilizando gel de sílice desactivada, (ciclohexano-EtOAc 10:1) al cicloaducto **14b** (22.1 mg, 37%, aceite incoloro).

$[\alpha]_D^{20}$: +41 ($c = 0.10$, CHCl_3), 94% *ee*.

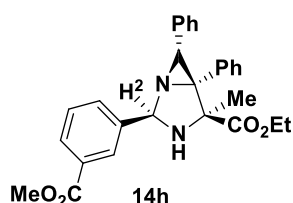
SFC: Daicel Chiralpak OD, hexano-isopropanol 99.2-0.8, flujo 1 mL/min ($\lambda = 254$ nm), t_R : 7.3 min (2*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-**14b** y 8.7 min (2*S*,4*R*,5*R*,6*S*)-**14b**.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.56 (dd, $J = 6.7, 1.3$ Hz, 2H, Ar), 7.43 – 7.28 (m, 5H, Ar), 7.22 – 7.12 (m, 2H, Ar), 7.13 – 6.95 (m, 6H, Ar), 5.77 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, H^2), 4.44 – 4.22 (m, 2H, CH_2 (CO_2Et)), 3.60 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H, NH), 3.27 (s, 1H, CH), 1.46 – 1.23 (m, 6H, CH_3 y CH_3 (CO_2Et)).

^{13}C RMN (75 MHz, Acetona) δ 173.9, 139.7, 137.4, 135.0, 129.3, 128.7, 128.4, 128.0, 127.5, 127.3, 80.8, 70.3, 65.2, 62.6, 40.9, 22.2, 14.5.

HRMS (ESI+): Calculada para $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_2$, 399.2067; encontrada, 399.2061 ($[\text{M}+\text{H}]$, 100).

(2*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-2-(3-(Metoxycarbonil)fenil)-4-metil-5,6-difenil-1,3-diazabicyclo[3.1.0]hexano-4-carboxilato de etilo (14h)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción de **12a** (29.0 mg, 0.15 mmol) y **10h** (52.66 mg, 0.20 mmol) da lugar, tras cromatografía en columna utilizando gel de sílice desactivada, (ciclohexano-EtOAc 10:1) al cicloaducto **14h** (21.2 mg, 37%, aceite incoloro).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: +62 ($c = 0.10$, CHCl_3), $\geq 98\%$ ee.

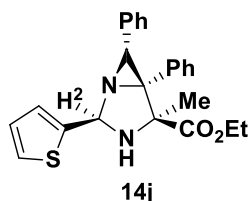
SFC: Chiralpak ID, CO_2/MeOH desde 95-5 a 60-40 en 8 min, flujo 2 mL/min ($\lambda = 254$ nm), t_{R} : 7.3 min (2*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-**14h**.

^1H RMN (300 MHz, Acetona) δ 8.25 (s, 1H, Ar), 7.95 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, Ar), 7.83 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, Ar), 7.49 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H, Ar), 7.37 – 7.24 (m, $J = 8.6$, 7.1 Hz, 2H, Ar), 7.19 – 7.12 (m, $J = 7.1$ Hz, 2H, Ar), 7.11 – 6.98 (m, 6H, Ar), 5.82 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H, H^2), 4.36 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, $\text{CH}_2(\text{CO}_2\text{Et})$), 3.84 (s, 3H, CO_2CH_3), 3.66 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H, NH), 3.41 (s, 1H), 1.35 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, $\text{CH}_3(\text{CO}_2\text{Et})$), 1.30 (s, 3H, CH_3).

^{13}C RMN (75 MHz, Acetona) δ 173.8, 166.9, 140.2, 137.2, 134.8, 132.0, 131.3, 129.6, 128.67, 128.4, 128.4, 128.1, 127.3, 80.2, 70.3, 65.2, 62.6, 52.4, 40.9, 22.1, 14.5.

HRMS (ESI+): Calculada $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_4$, 457.2121; encontrada, 457.2105 ($[\text{M}+\text{H}]$, 100).

(2*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-4-Metil-5,6-difenil-2-(tiofen-2-il)-1,3-diazabicyclo[3.1.0]hexano-4-carboxilato de etilo (14j)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción de **12a** (29.0 mg, 0.15 mmol) y **10j** (42.26 mg, 0.20 mmol) da lugar, tras cromatografía en columna utilizando gel de sílice desactivada, (ciclohexano-EtOAc 10:1) al cicloaducto **14j** (17.6 mg, 29%, aceite incoloro).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: +35 ($c = 0.10$, CHCl_3), 71% ee.

SFC: Chiralpak IB, CO_2/MeOH desde 95-5 a 60-40 en 8 min, flujo 2 mL/min ($\lambda = 230$ nm), t_{R} : 2.8 min (2*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-**14j** y 2.9 min (2*S*,4*R*,5*R*,6*S*)-**14j**.

^1H RMN (300 MHz, Acetona) δ 7.77 – 7.60 (m, 1H, Ar), 7.38 (ddd, J = 5.0, 2.4, 1.2 Hz, 1H, Ar), 7.34 – 7.22 (m, 1H, Ar), 7.21 – 7.12 (m, 2H, Ar), 7.11 – 6.98 (m, 7H, Ar), 6.95 – 6.82 (m, 1H, Ar), 5.86 (d, J = 11.0 Hz, 1H, H^2), 4.48 – 4.26 (m, 2H, CH_2 (CO_2Et)), 3.67 (d, J = 11.0 Hz, 1H, NH), 3.50 (s, 1H, CH), 1.40 – 1.31 (m, 3H, CH_3 (CO_2Et)), 1.25 (s, 3H, CH_3).

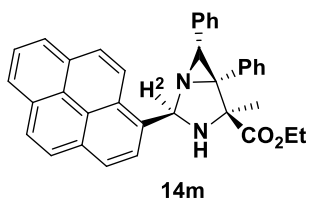
^{13}C RMN (75 MHz, Acetona) δ 173.4, 141.6, 136.8, 134.4, 128.2, 128.1, 127.9, 127.8, 127.4, 127.1, 125.9, 125.7, 77.3, 70.3, 65.2, 62.4, 41.0, 21.9, 14.2.

HRMS (ESI+): Calculada para $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_2$, 405.1631; encontrada, 405.1622 ($[\text{M}+\text{H}]$, 100).

^{13}C RMN (75 MHz, Acetona) δ 173.9, 137.4, 135.1, 132.6, 132.5, 132.2, 132.1, 131.8, 130.2, 128.6, 128.5, 128.4, 128.2, 128.1, 127.4, 127.1, 126.2, 126.1, 125.6, 125.5, 125.3, 124.6, 79.2, 70.7, 64.5, 62.5, 41.8, 22.4, 14.5.

HRMS (ESI+): Calculada para $\text{C}_{36}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_2$, 523.2380; encontrada, 523.2363 ($[\text{M}+\text{H}]$, 100).

(2*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-4-Metil-5,6-difenil-2-(piren-1-il)-1,3-diazabicyclo[3.1.0]hexano-4-carboxilato de etilo (14m)

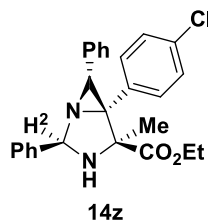


Siguiendo el procedimiento general, la reacción de **12a** (29.0 mg, 0.15 mmol) y **10m** (65.9 mg, 0.20 mmol) da lugar, tras cromatografía en columna utilizando gel de sílice desactivada, (ciclohexano-EtOAc 10:1) al cicloaducto **14m** (35.2 mg, 45%, aceite incoloro).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: +101 (c = 0.10, CHCl_3), 93% ee.

SFC: Chiralpak ID, CO_2/MeOH desde 95-5 a 60-40 en 8 min, flujo 2 mL/min (λ = 230 nm), t_{R} : 4.2 min (2*S*,4*R*,5*R*,6*S*)-**14m** y 5.0 min (2*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-**14m**.

(2*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-5-(4-Clorofenil)-4-metil-2,6-difenil-1,3-diazabicyclo[3.1.0]hexano-4-carboxilato de etilo (14z)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción de **12b** (34.1 mg, 0.15 mmol) y **10b** (41.0 mg, 0.20 mmol) da lugar, tras cromatografía en columna utilizando gel de sílice desactivada, (ciclohexano-EtOAc 10:1) al cicloaducto **14z** (25.3 mg, 39%, aceite incoloro).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: +57 (c = 0.10, CHCl_3), 53% ee.

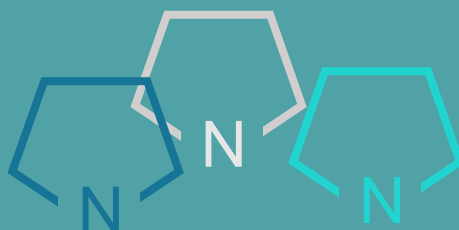
SFC: Daicel Chiralpak ID, hexano-isopropanol 95-5-0.8, flujo 1 mL/min (λ = 254 nm), t_R : 2.7 min (2*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-**14z** y 2.8 min(2*S*,4*R*,5*R*,6*S*)-**14z**.

¹H RMN (300 MHz, Acetona) δ 7.65 – 7.46 (m, 2H, Ar), 7.44 – 7.23 (m, 5H, Ar), 7.06 (dt, J = 7.9, 2.8 Hz, 7H, Ar), 5.77 (d, J = 11.4 Hz, 1H, H²), 4.57 – 4.21 (m, 2H, CH₂ (CO₂Et)), 3.61 (d, J = 11.5 Hz, 1H, NH), 3.37 (s, 1H, CH), 1.35 (t, J = 7.1 Hz, 3H, CH₃ (CO₂Et)), 1.30 (s, 3H, CH₃).

¹³C RMN (75 MHz, Acetona) δ 173.7, 139.4, 137.0, 134.1, 133.4, 132.6, 131.4, 130.3, 129.9, 129.6, 129.3, 128.7, 128.5, 128.4, 127.5, 127.4, 80.6, 70.2, 64.4, 62.7, 40.9, 22.2, 14.5.

HRMS (ESI⁺): Calculada para C₂₆H₂₇N₂O₂, 433.1677; encontrada, 433.1672 ([M+H], 100).

Anexo I



Además de los proyectos recogidos en los capítulos 2 y 3 de esta memoria, debido en parte a las circunstancias provocadas por la crisis de la COVID-19, otros dos proyectos de investigación se encuentran en una fase avanzada de estudio, aunque están pendientes de finalizar y de la determinación del alcance estructural. Estos resultados se comentan a continuación.

Apartado I: Síntesis de ligandos quirales con estructura de pirrolidina

A-I.1 Utilización de ligandos nitrogenados en química organometálica

Como se ha comentado en la introducción de esta Tesis Doctoral, la catálisis asimétrica es, actualmente, uno de los métodos más eficaces para la preparación de compuestos enantioenriquecidos.¹⁷⁸ Dentro de esta área, una de las líneas de investigación más activas es el empleo de catalizadores quirales de naturaleza organometálica, formados a partir de la combinación de una sal metálica y un ligando quiral. La versatilidad de esta aproximación ha permitido la formación enantioselectiva de enlaces C-C o C-X no accesibles mediante la utilización de reactivos orgánicos convencionales.¹⁷⁹

En este contexto, el desarrollo de métodos catalíticos asimétricos de oxidación de enlaces C-H o C=C constituye un objetivo prioritario dentro de la química orgánica actual. En este campo está recibiendo una atención creciente el desarrollo de complejos metálicos “bioinspirados” que mimetizan la actividad de metaloenzimas presentes en la naturaleza para la oxidación selectiva de compuestos orgánicos. Uno de los pilares básicos dentro de esta área de investigación es el desarrollo de ligandos quirales cada vez más generales y eficaces. Los ligandos unidos al metal, además de ser la fuente de inducción asimétrica, desempeñan un papel crítico en la reactividad del catalizador. Hasta el momento uno de los criterios preponderantes a la hora de utilizar un ligando quiral ha sido su accesibilidad sintética. En consecuencia, ligandos potencialmente interesantes, aunque estructuralmente complejos, han sido descartados o poco utilizados. Por lo tanto, el desarrollo de nuevas metodologías

¹⁷⁸ a) E. Meggers, *Chem. Commun.* **2015**, 51, 3290. b) C. Moberg, *Acc. Chem. Res.* **2016**, 49, 2736. c) A. J. Neel, M. J. Hilton, M. S. Sigman, F. D. Toste, *Nature* **2017**, 543, 637. d) S. Krautwald, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139, 5627.

¹⁷⁹ a) T. E. Schmid, S. Drissi-Amraoui, C. Crévisy, O. Baslé, M. Mauduit, *Beilstein J. Org. Chem.* **2015**, 11, 2418. b) M. M. Heravi, M. Dehghani, V. Zadsirjan, *Tetrahedron: Asymmetry* **2016**, 27, 513. c) C. Michon, M. Abadie, F. Medina, F. Agbossou-Niedercorn, *J. Organomet. Chem.* **2017**, 847, 13.

que facilitan el acceso a nuevas familias de ligandos quirales es un aspecto fundamental para el progreso de la catálisis asimétrica.

En este contexto nuestro grupo de investigación ha iniciado una colaboración con el Prof. Miquel Costas (Universitat de Girona), que lidera uno de los grupos más activos en esta área de investigación,¹⁸⁰ con el objetivo de aplicar la cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica para la preparación de ligandos con estructura de pirrolidina con potencial aplicación en reacciones de oxidación asimétrica. Concretamente los ligandos con estructura de aminopiridinas tetradentadas, que forman 3 metalociclos de 5 miembros tras coordinación con el metal, han sido frecuentemente empleados en reacciones de oxidación mediadas por hierro o manganeso (Figura A-I. 1).

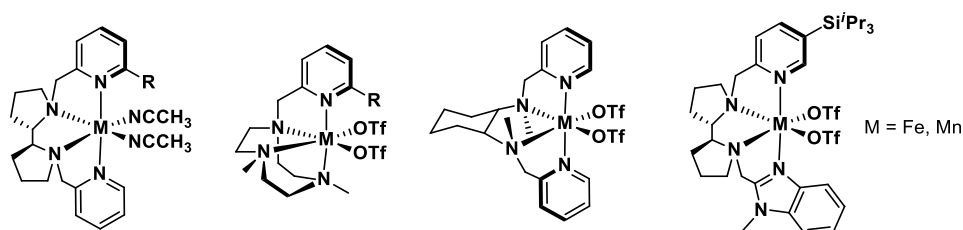


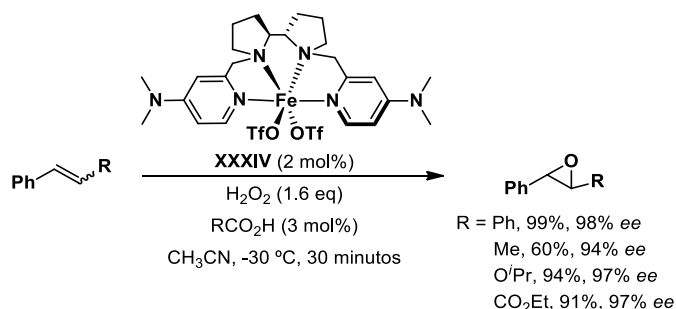
Figura A-I. 1

A continuación se presentan una selección de ejemplos representativos de la utilización de este tipo de complejos en reacciones de oxidación catalíticas asimétricas.

En 2013 Costas y colaboradores describieron el empleo de un complejo de hierro con estructura de bipyridina-bipirrolidina (**XXXIV**) en la reacción de epoxidación enantioselectiva de olefinas utilizando H_2O_2 como oxidante.¹⁸¹ En este trabajo se demuestra que la presencia de cantidades catalíticas de un ácido carboxílico mejora la eficiencia de la ruptura del enlace O-O y favorece la quimio y enantioselectividad en la reacción, obteniéndose los productos deseados en tan solo 30 minutos de reacción (Esquema A-I. 1).

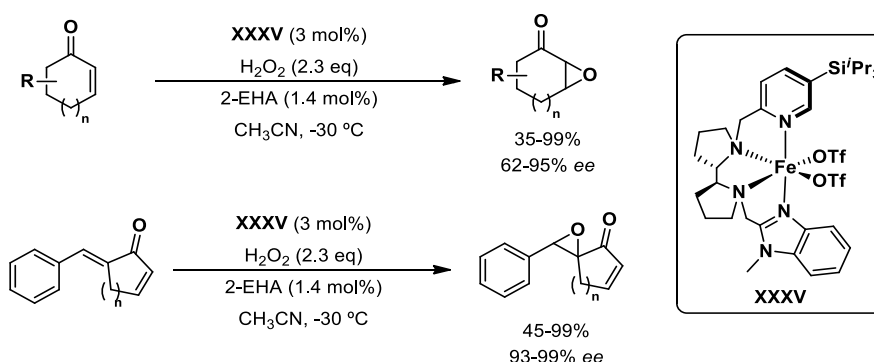
¹⁸⁰ a) Z. Codola, J. Lloret-Fillol, M. Costas, *Progress in Inorganic Chemistry* **2014**, 59, 447. b) O. Cussó, X. Ribas, M. Costas, *Chem. Commun.* **2015**, 51, 14285. c) G. Olivo, O. Cussó, M. Costas, *Chem. Asian J.* **2016**, 11, 3148. d) G. Olivo, O. Cussó, M. Borrell, M. Costas, *J. Biol. Inorg. Chem.* **2017**, 22, 425. e) G. Sabenya, I. Gamba, L. Gomez, M. Clemancey, J. R. Frisch, E. J. Klinker, G. Blondin, S. Torelli, L. Que, V. Martin-Diaconescu, J.-M. Latour, J. Lloret-Fillol, M. Costas, *Chem. Sci.* **2019**, 10, 9513. f) G. Olivo, G. Capocasa, B. Ticconi, O. Lanzalunga, S. Stefano, M. Costas, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, 59, 12703.

¹⁸¹ O. Cussó, I. Garcia-Bosch, X. Ribas, J. Lloret-Fillol, M. Costas, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 14871.



Esquema A-I. 1

Un ajuste fino de la estructura del ligando permitió extender esta metodología a la epoxidación enantioselectiva de enonas. Así, cuando se utilizó el complejo **XXXV** se obtuvieron los epóxidos correspondientes con buenos rendimientos y excelentes enantioselectividades.¹⁸² Este sistema catalítico permitió a su vez epoxidar selectivamente olefinas exocíclicas frente a endocíclicas con buenos rendimientos y excesos enantioméricos (Esquema A-I. 2).

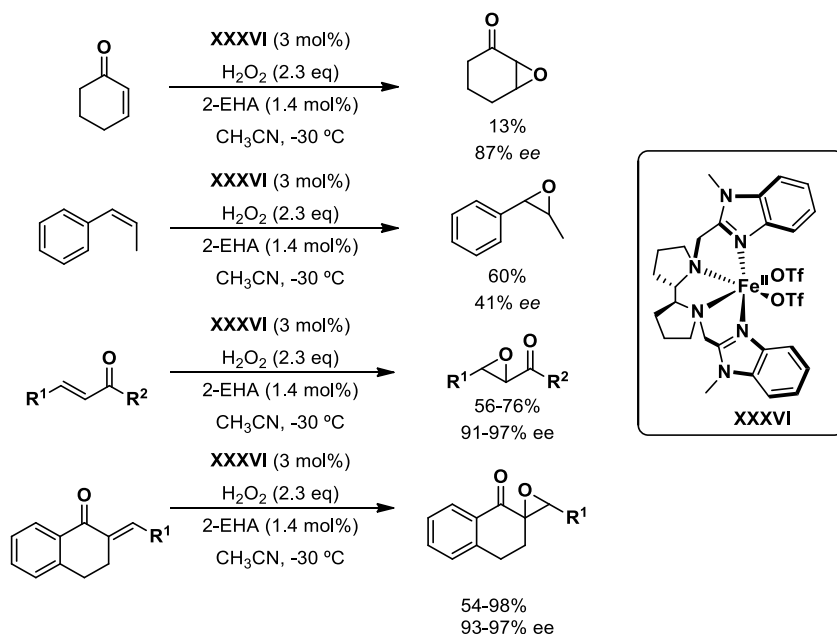


Esquema A-I. 2

Recientemente, el grupo del Prof. Costas ha descrito una nueva familia de complejos de hierro que han permitido la ampliación del alcance estructural de la reacción a sustratos menos reactivos como el *cis*- β -metilestireno, chalcona y tetralona. Este nuevo sistema catalítico permitió la obtención de los epóxidos correspondientes con excelentes rendimientos y enantioselectividades superiores a las obtenidas anteriormente (Esquema A-I. 3).¹⁸³

¹⁸² O. Cusso, M. Cianfanelli, X. Ribas, Gebbink, R J M K, M. Costas, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 2732.

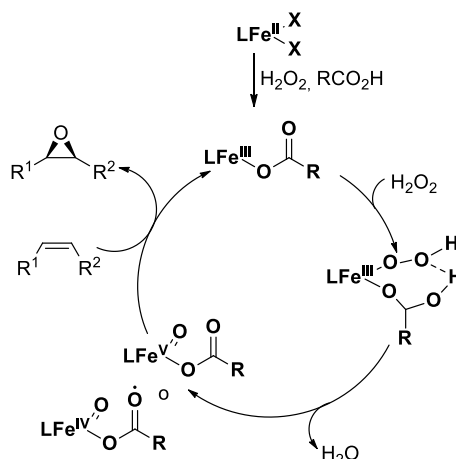
¹⁸³ M. Mitra, O. Cusso, S. S. Bhat, M. Sun, M. Cianfanelli, M. Costas, E. Nordlander, *Dalton Trans.* **2019**, *48*, 6123.



Esquema A-I. 3

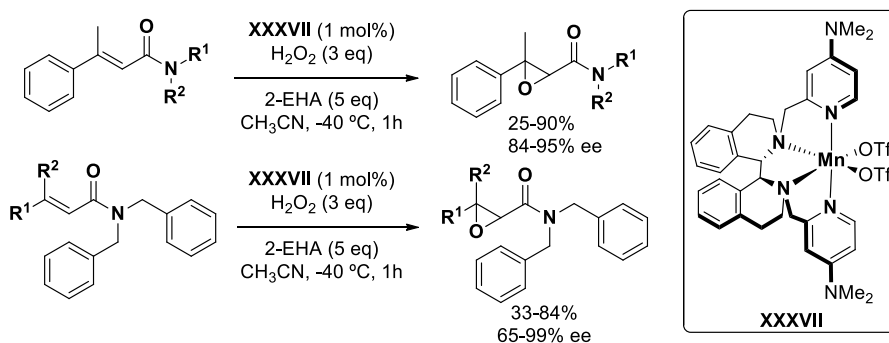
En 2007 el grupo de Que propuso que el mecanismo para la epoxidación catalizada por hierro de alquenos con H₂O₂ en presencia de ácido acético implica la formación de una especie de carboxilato de Fe(V) como especie oxidante activa, formado a través del precursor de Fe(III)(OOH)(HOOCCH₃) (Esquema A-I. 4).¹⁸⁴ Existen evidencias espectroscópicas de la formación de una especie formal de Fe (V)-oxo-carboxilato, pero su estructura electrónica exacta es un tema de debate. El factor electrónico del ligando juega un papel de fundamental para la activación del H₂O₂ y para la transferencia del O.

¹⁸⁴ R. Mas-Balleste, L. Que Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15964.



Esquema A-I. 4

En 2019 el grupo de Costas describió un nuevo catalizador de magnesio que permite la epoxidación altamente enantioselectiva de enamidas β,β -disustituidas empleando como oxidante H_2O_2 (ac.). En presencia de únicamente un 1% de catalizador se obtuvieron los epóxidos correspondientes en 1h con excelentes rendimientos y excesos enantioméricos (Esquema A-I. 5).¹⁸⁵



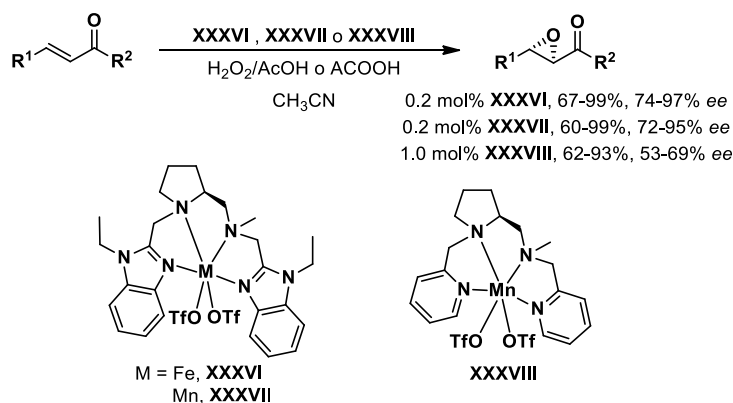
Esquema A-I. 5

Complejos metálicos con ligandos con estructura N,N,N,N -tetradentada referible pero portadores de un solo anillo de pirrolidina también han proporcionado buenos resultados en reacciones de oxidación. En el año 2012 Sun y colaboradores utilizaron los complejos metálicos **XXXVI** y **XXXVII** en la epoxidación enantioselectiva de chalconas.¹⁸⁶ La utilización del complejo de hierro o manganeso dio lugar a los

¹⁸⁵ C. Claraso, L. Vicens, A. Polo, M. Costas, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 2430.

¹⁸⁶ a) B. Wang, C. Miao, S. Wang, C. Xia, W. Sun, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 6750. b) B. Wang, S. Wang, C. Xia, W. Sun, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 7332.

epóxidos esperados con buenos rendimientos y excesos enantioméricos en la mayoría de los sustratos ensayados. En ese mismo año también describieron la reacción en presencia de un complejo de manganeso con un nuevo ligando de la misma familia, pero con grupos piridina en lugar de benzimidazoles (**XXXVIII**).¹⁸⁷ Este nuevo complejo proporcionó los productos de epoxidación con buenos rendimientos y enantioselectividades moderadas (Esquema A-I. 6).



Esquema A-I. 6

Teniendo en cuenta estos antecedentes nos planteamos aplicar la metodología desarrollada por nuestro grupo de investigación a la síntesis de ligandos tetradentados con estructura central de pirrolidina. En particular, nos propusimos estudiar el efecto del empleo de ligandos con un centro cuaternario quiral en la posición dos de la pirrolidina. Este tipo de ligandos que presentan mayor impedimento estérico entorno al centro reactivo que podría traducirse en una mejora de la inducción asimétrica (Figura A-I. 2).¹⁸⁸

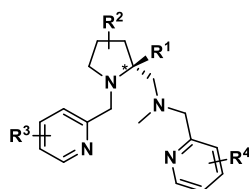


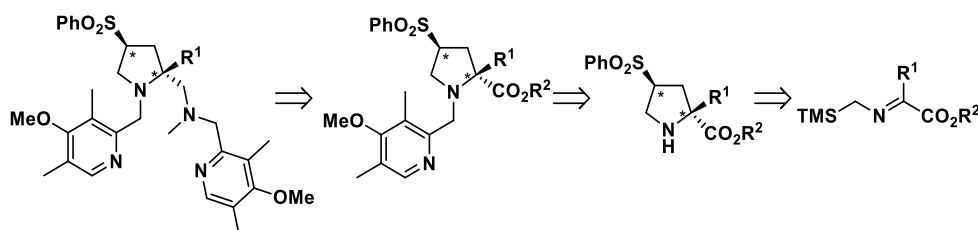
Figura A-I. 2

Las α -sililiminas se han empleado tradicionalmente como precursores de iluros de azometino en reacciones de cicloadición 1,3-dipolar, dando lugar a las pirrolidinas racémicas no sustituidas en la posición C-5. Este patrón de sustitución no puede obtenerse utilizando los clásicos α -iminoésteres. Como se indicó en la introducción

¹⁸⁷ B. Wang, C. Miao, S. Wang, F. E. Kühn, C. Xia, W. Sun, *J. Organomet. Chem.* **2012**, 715, 9.

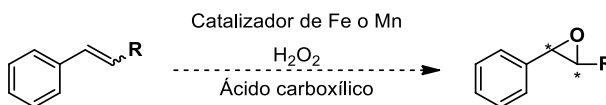
¹⁸⁸ Trabajo llevado a cabo en colaboración con la Doctora Ana Pascual-Escudero.

de esta Tesis Doctoral (capítulo 1, Esquema 1.32, pág. 32) nuestro grupo de investigación ha desarrollado la versión asimétrica de esta reacción utilizando tanto sililiminoésteres^{64a} como sililiminopiridinas.⁶⁵ Teniendo en mente la estructura de los ligandos nitrogenados comentados anteriormente nos planteamos su síntesis utilizando como etapa clave este tipo de cicloadición (Esquema A-I. 7).



Esquema A-I. 7

Una vez sintetizados estos ligandos tetradentados el grupo de investigación del Prof. Miquel Costas llevaría a cabo experimentos para comprobar la eficacia de los complejos de Fe y Mn de estos ligandos en reacciones de epoxidación asimétrica de alquenos (Esquema A-I. 8).



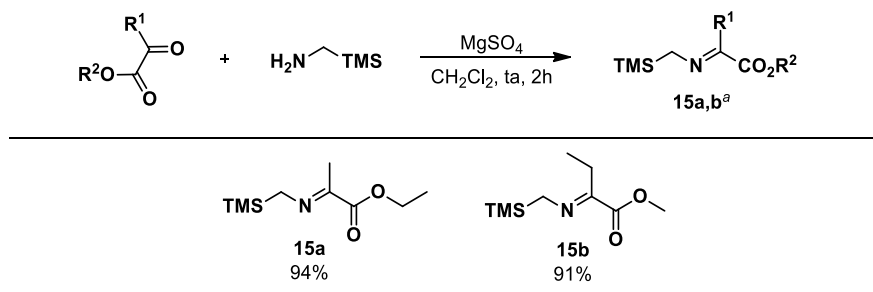
Esquema A-I. 8

A-I.2 Síntesis de ligandos nitrogenados utilizando α -sililiminoésteres como precursores de dipolos

La preparación de los α -sililiminoésteres de partida se llevó a cabo mediante condensación entre trimetilsililmetilamina y etilpiruvato o metil-2-oxobutanoato. Debido a la inestabilidad de las iminas han de utilizarse sin purificación previa y con la mayor brevedad posible en la etapa de cicloadición (Esquema A-I. 9).

^{64a} J. Hernández-Toribio, S. Padilla, J. Adrio, J. C. Carretero, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8854.

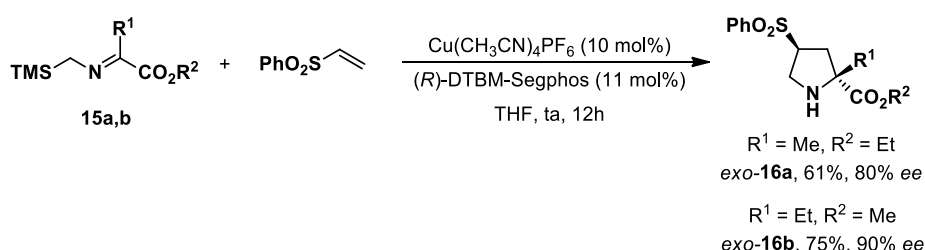
⁶⁵ A. Pascual-Escudero, M. González-Esguevillas, S. Padilla, J. Adrio, J. C. Carretero, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2228.



^a Rendimiento del crudo de reacción.

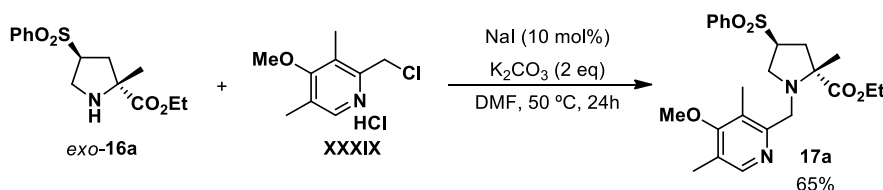
Esquema A-I. 9

A continuación, siguiendo el procedimiento descrito anteriormente por nuestro grupo de investigación,^{44a} se llevó a cabo la cicloadición 1,3-dipolar entre los α -sililiminoésteres **15a** y **15b** y fenil vinil sulfona. Así, utilizando un 10 mol% del complejo $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$ /(*R*)-DTBM-Segphos se obtuvo el cicloaducto *exo*-**16a** con un rendimiento del 61% y un exceso enantiomérico del 80%. El cicloaducto *exo*-**16b** ($\text{R}^1 = \text{Et}$) se obtuvo de igual manera con un rendimiento del 75% y excelente enantioselectividad (90% *ee*, Esquema A-I. 10).



Esquema A-I. 10

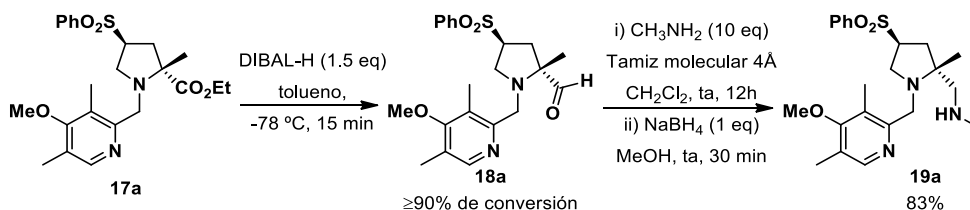
Para completar la síntesis del ligando deseado, en primer lugar se realizó la alquilación del nitrógeno pirrolidínico con la clorometilpiridina **XXXIX** (Esquema A-I. 11). El producto **17a** se obtuvo con un 65% de rendimiento utilizando Na_2CO_3 como base en presencia de una cantidad catalítica NaI en DMF a 50 °C.



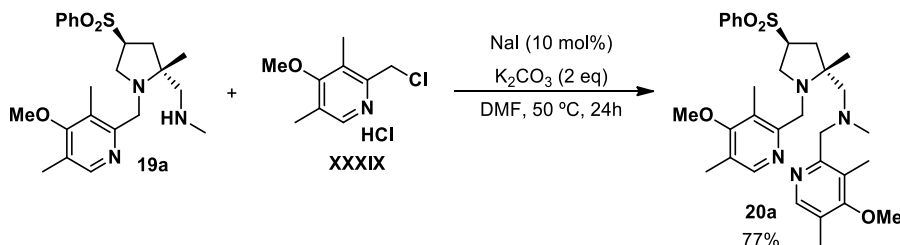
Esquema A-I. 11

^{44a} J. Hernández-Toribio, S. Padilla, J. Adrio, J. C. Carretero, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8854.

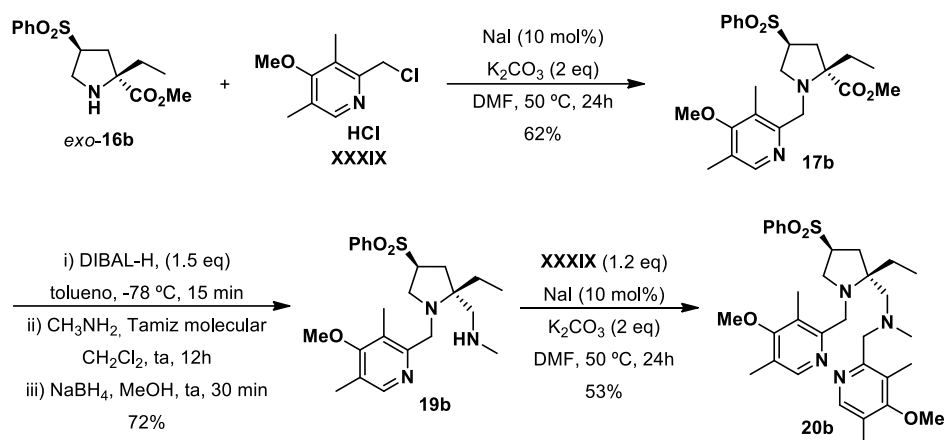
A continuación nos planteamos la reducción del grupo éster a aldehído con el objetivo de realizar una posterior aminación reductora. Para ello llevamos a cabo la reacción del éster **17** con DIBAL-H en tolueno a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. El aldehído **18a** se obtuvo con buena conversión y se trató, sin purificación previa, con exceso de metilamina en presencia de tamiz molecular como agente desecante; y posteriormente con NaBH_4 en metanol obteniéndose la amina **19a** con un rendimiento del 83% para las tres etapas (Esquema A-I. 12).



La posterior alquilación del nitrógeno secundario con la misma clorometilpiridina utilizada anteriormente proporcionó el producto final con un rendimiento del 77% (Esquema A-I. 13).



Esta misma ruta sintética se ha aplicado a la síntesis de un ligando con un grupo etilo en el carbono cuaternario en posición 2 de la pirrolidina (**20b**). En el Esquema A-I. 14 se muestran los rendimientos de cada etapa.

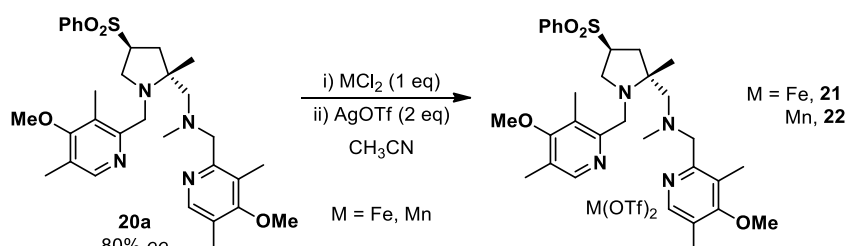


Esquema A-I. 14

A-I.3 Aplicación del ligando 20a en epoxidaciones asimétricas

La aplicación de los ligandos sintetizados en reacciones de epoxidación ha sido llevada a cabo por el Prof. Miquel Costas y Laia Vicens (Universitat de Girona).

En primer lugar, se sintetizaron los complejos metálicos deseados utilizando cloruro de hierro (II) o de manganeso (II), seguido de un tratamiento con AgOTf , utilizando acetonitrilo como disolvente (Esquema A-I. 15).

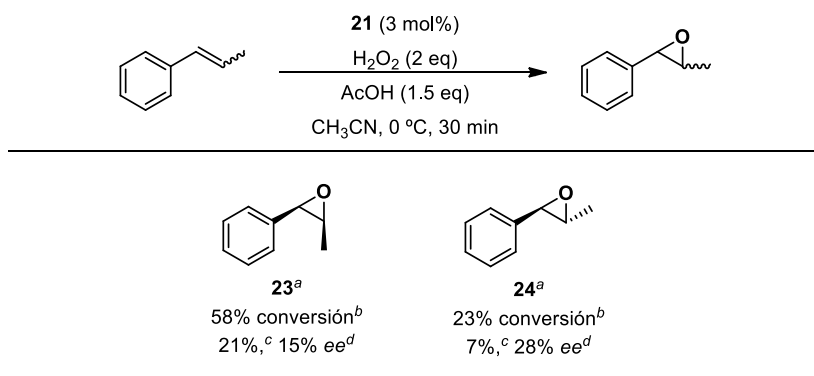


Esquema A-I. 15

Desafortunadamente, por el momento no se ha podido realizar una caracterización completa de estos complejos debido a la falta de cristales de suficiente calidad para llevar a cabo difracción de rayos X, por lo que no se ha podido determinar la estructura tridimensional en torno al metal.

Para evaluar la actividad catalítica de los complejos metálicos se eligió como reacción modelo la epoxidación del *cis*- β -metilestireno y *trans*- β -metilestireno. La epoxidación del alqueno *cis* utilizando condiciones habituales (3 mol% del complejo **21**, 2 equivalentes de H_2O_2 , 1.5 equivalentes de ácido acético en acetonitrilo a 0°C durante 30 minutos) transcurrió con bajo rendimiento (58% de conversión, 21% de

rendimiento) y escasa inducción asimétrica (15% *ee*) (Esquema A-I. 16). Cuando se empleó el alqueno *trans*, la reactividad disminuyó hasta un 23% de conversión, aunque se pudo observar una ligera mejora en la enantioselectividad (28% *ee*). En ningún caso se consiguieron mejorar los resultados mediante la adición lenta del ácido acético, que podría evitar la degradación del catalizador.

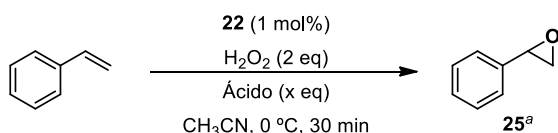


^aConfiguración absoluta no determinada. ^bDeterminado mediante ¹H-RMN del crudo de reacción. ^cRendimiento aislado tras cromatografía en columna. ^dDeterminado mediante HPLC.

Esquema A-I. 16

La actividad catalítica del complejo de manganeso **22** se probó en primer lugar en la reacción de epoxidación de estireno utilizando distintos ácidos carboxílicos como aditivos (Tabla A-I.1). Cuando se utilizaron 1.5 equivalentes de ácido 2-etilhexanoico, la reactividad fue muy baja (9% conversión) y la enantioselectividad observada moderada (33% *ee*) (entrada 1). Con el objetivo de mejorar la reactividad de la reacción se aumentó la cantidad de ácido hasta 15 equivalentes. En estas condiciones la reactividad aumentó (50% conversión, 39% rendimiento), así como la enantioselectividad (55% *ee*) (entrada 2). Cuando se utilizó un ácido menos voluminoso (ácido acético) tanto la reactividad como la enantioselectividad disminuyeron notablemente (entrada 3), siendo más pronunciado este descenso al llevar a cabo una adición lenta del ácido (entrada 4).

Tabla A-I.1. Epoxidación de estireno



Entrada	Ácido	Conversión (%) ^b	Rdto(%) ^c	ee(%) ^d
1	2-EHA (1.5 eq)	9	4	33
2	2-EHA (15 eq)	50	39	55
3	AcOH (15 eq)	29	15	31
4 ^e	AcOH (15 eq)	16	8	23

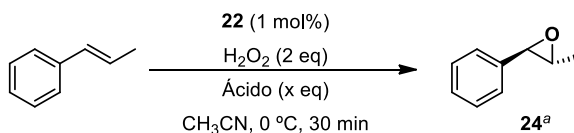
^aConfiguración absoluta no determinada. ^bDeterminado por ¹H-RMN en el crudo de reacción.

^cRendimiento del producto aislado tras columna cromatográfica. ^dDeterminado por HPLC. ^eAdición lenta de AcOH.

Las mismas condiciones de reacción se utilizaron en la reacción de epoxidación de *trans*-β-metilestireno (Tabla A-I.2). Al igual que en el caso anterior la reactividad encontrada cuando se utilizaron 1.5 equivalentes de ácido 2-etilhexanoico fue muy baja, aunque la inducción asimétrica fue mucho mejor (entrada 1). Al emplear 15 equivalentes de ácido la reactividad aumentó ligeramente (14% rendimiento) así como la enantioselectividad (75% ee) (entrada 2). El empleo de ácido acético en lugar de ácido 2-etilhexanoico no condujo a mejoras de reactividad y enantioselectividad (entradas 3 y 4).

Es importante destacar la buena enantioselectividad obtenida al utilizar 15 equivalentes del ácido 2-etilhexanoico (75% ee), ya que este sustrato presenta gran dificultad frente a epoxidaciones enantioselectivas. De hecho, el mejor resultado descrito hasta el momento en la epoxidación enantioselectiva de *trans*-β-metilestireno es del 67% ee.¹⁸⁹

¹⁸⁹ W. Dai, S. Shang, B. Chen, G. Li, L. Wang, L. Ren, S. Gao, *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 6688.

Tabla A-I.2. Epoxidación de *trans*- β -metilestireno

Entrada	Ácido	Conversión (%) ^b	Rdto(%) ^c	ee(%) ^d
1	2-EHA (1.5 eq)	8	3	69
2	2-EHA (15 eq)	24	14	75
3	AcOH (15 eq)	26	10	64
4 ^e	AcOH (15 eq)	12	3	28

^aConfiguración absoluta no determinada. ^bDeterminado por ¹H-RMN en el crudo de reacción.

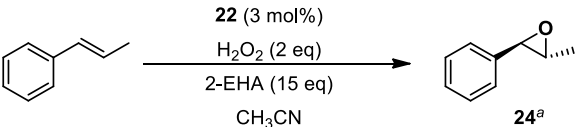
^cRendimiento del producto aislado tras columna cromatográfica. ^dDeterminado por HPLC. ^eAdición lenta de AcOH.

Posteriormente se procedió a modificar otros parámetros de reacción con el objetivo de mejorar el rendimiento de la reacción (Tabla A-I.3). En primer lugar, se aumentó la cantidad de catalizador hasta un 3 mol%. Sin embargo, el rendimiento apenas aumentó (19%, entrada 1).

Esto parece indicar que se produce una degradación del catalizador, por lo que no se completa la reacción. Para evitarlo se llevó a cabo la reacción disminuyendo la temperatura a -40 °C, lo que se tradujo en una mejora del rendimiento (28%) y especialmente de la enantioselectividad (88% *ee*) (entrada 2).

A continuación se hizo un estudio del agente oxidante modificando en primer lugar el tiempo de adición de H₂O₂, hasta ahora fijado en 30 minutos. Una disminución de éste a 15 minutos proporcionó el producto con baja conversión (12%) (entrada 3). Por otra parte, una adición más lenta (aumentando el tiempo a 60 minutos) también empeoró el rendimiento de la reacción (10%) (entrada 4). Cuando se sustituyó el H₂O₂ por TBHP como agente oxidante el rendimiento aumentó 53%, pero la enantioselectividad del proceso disminuyó (65% *ee*, entrada 5).

Tabla A-I.3. Epoxidación de *trans*- β -metilestireno, empleo de 3 mol% de 22

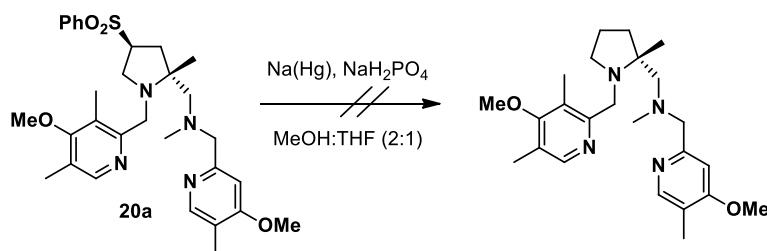
					
Entrada	Temperatura (°C)	Tiempo de adición H ₂ O ₂ (min)	Conversión (%) ^b	Rdto (%) ^c	ee (%) ^d
1	0	30	47	19	75
2	-40	30	41	28	88
3	-40	15	12	11	87
4	-40	60	26	10	83
5 ^e	-40	30	78	53	65

^aConfiguración absoluta no determinada. ^bDeterminado por ¹H-RMN en el crudo de reacción. ^cRendimiento del producto aislado tras columna cromatográfica. ^dDeterminado por HPLC. ^eTBHP utilizado como oxidante.

El grupo del Prof. Mikel Costas continúa con el estudio del ligando **20b** (sustitución de un grupo metilo por uno etilo en la posición 2 de la pirrolidina); este ligando podría conducir a mejoras en la selectividad del proceso.

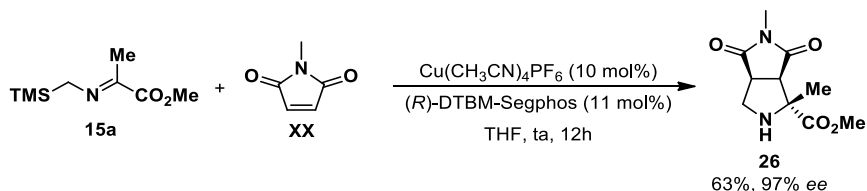
Tras estos resultados se consideró la posibilidad de que el grupo sulfonilo pudiera ser el responsable de la degradación del catalizador y por lo tanto de la baja conversión observada en la reacción. Por consiguiente decidimos llevar a cabo la eliminación reductora del grupo sulfonilo.

Se sometió el aducto **20a** a las condiciones habituales para la eliminación de la sulfona (amalgama de sodio, fosfato monosódico, en una mezcla de metanol y THF como disolvente). Desafortunadamente no se obtuvo el producto desulfonilado, recuperándose el producto de partida inalterado (Esquema A-I. 17).



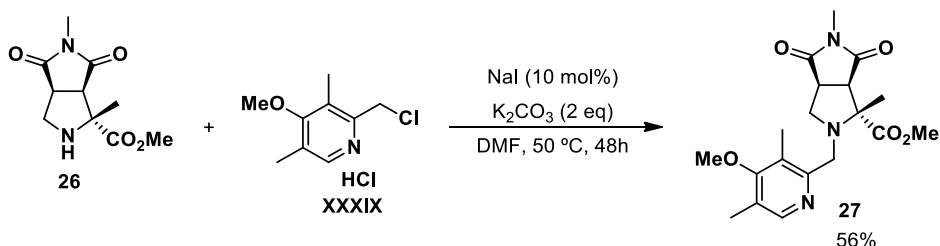
Esquema A-I. 17

Como alternativa se decidió a continuación llevar a cabo la preparación del ligando pirrolidínico tetradentado utilizando la misma ruta sintética empleada anteriormente pero cambiando el dipolarófilo a *N*-metilmaleimida. En primer lugar se llevó a cabo la reacción de cicloadición 1,3-dipolar entre la sililimina **15a** y *N*-metilmaleimida **XX** empleando el sistema catalítico formado por Cu^I/(*R*)-DTBM-Segphos en THF, obteniendo el cicloaducto *exo* con un 63% de rendimiento y un exceso enantiomérico del 97% (Esquema A-I. 18).



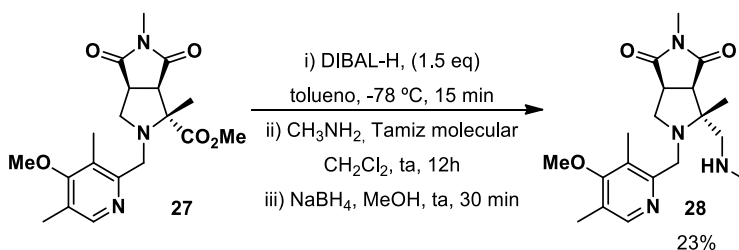
Esquema A-I. 18

La *N*-alquilación de la pirrolidina se llevó a cabo con clorometilpiridina **XXXIX** en presencia de K₂CO₃ y NaI, en DMF a 50 °C. El aducto correspondiente **27** se obtuvo con un rendimiento del 56% tras 48h de reacción (Esquema A-I. 19).



Esquema A-I. 19

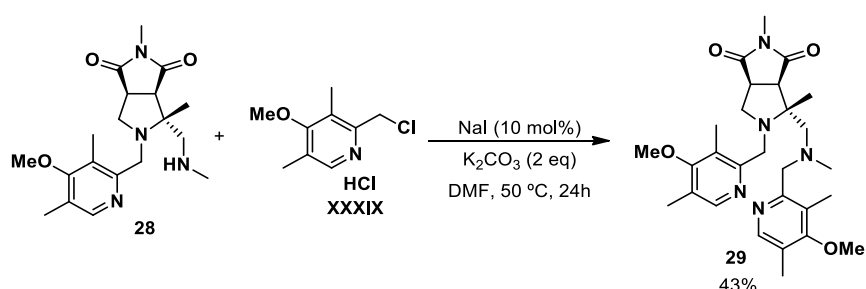
La secuencia de reducción al aldehído y aminación reductora condujo al producto **28** con un 23% de rendimiento (Esquema A-I. 20).



Esquema A-I. 20

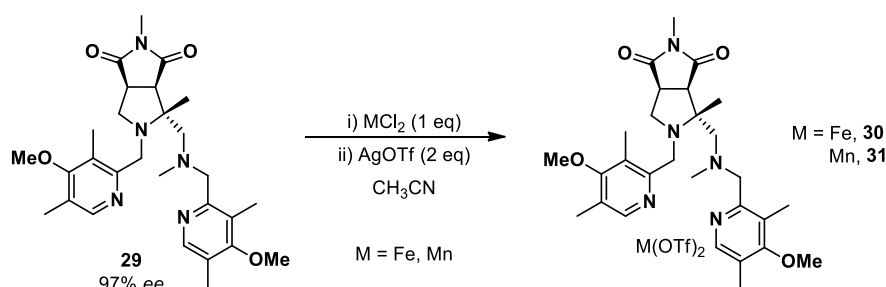
Para concluir la síntesis del ligando se realizó la segunda alquilación con la

clorometilpiridina **XXXIX** utilizando las condiciones previamente optimizadas. El ligando deseado **29** se obtuvo con un rendimiento del 43% (Esquema A-I. 21).



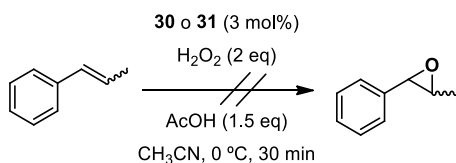
Esquema A-I. 21

La síntesis de los complejos metálicos se llevó a cabo utilizando cloruro de hierro (II) o de manganeso (II), seguido de un tratamiento con AgOTf, utilizando acetonitrilo como disolvente (Esquema A-I. 22).



Esquema A-I. 22

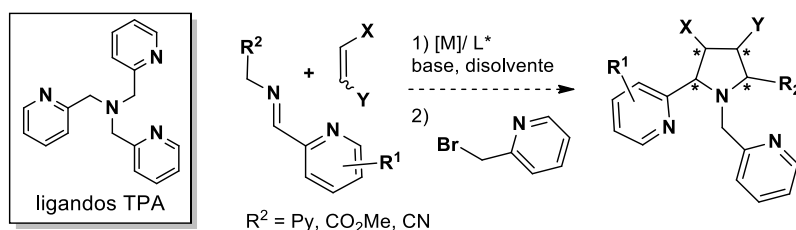
Al aplicar os complejos **30** y **31** en la reacción de epoxidación de estirenos no se obtuvo el epóxido esperado. Es importante destacar que en general es muy importante que los complejos tengan un grado de pureza muy alto para que la reacción de oxidación tenga lugar. En este caso los complejos no se pudieron cristalizar y por lo tanto no se pudieron purificar convenientemente (Esquema A-I. 23).



Esquema A-I. 23

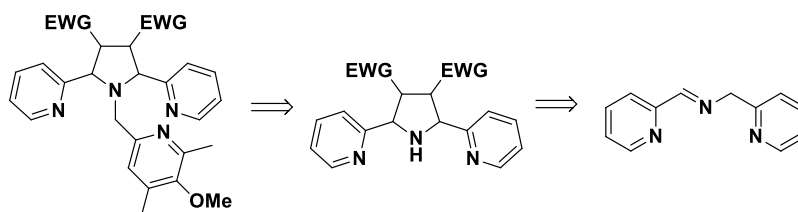
A-I.4 Síntesis de ligandos nitrogenados utilizando α -iminonitrilos como precursores de dipolos

Los ligandos tipo tris(2-piridilmetil)amino (TPA) se han empleado en numerosas transformaciones catalizadas por metales de transición (oxidaciones, aziridaciones, adiciones radicáticas, etc.)¹⁹⁰ Aprovechando la metodología desarrollada en nuestro grupo de investigación nos planteamos sintetizar una nueva familia de ligandos quirales rígidos basados en la estructura de TPA y estudiar su comportamiento en reacciones de oxidación (Esquema A-I. 24).



Esquema A-I. 24

Una aproximación muy directa para llevar a cabo la síntesis de pirrolidinas con restos piridina en las posiciones 2 y 5 es la cicloadición 1,3-dipolar entre α -iminopiridinas y alquenos activados. Esta metodología fue desarrollada por nuestro grupo de investigación en el año 2010 utilizando el complejo Cu^{I} /Bisoxazolina como sistema catalítico (véase, capítulo 1, pág. 29)⁶² Una vez llevada a cabo la cicloadición la introducción de la tercera unidad de piridina mediante la *N*-alquilación de la pirrolidina daría lugar a ligandos enantioenriquecidos con estructura tipo TPA (Esquema A-I. 25).

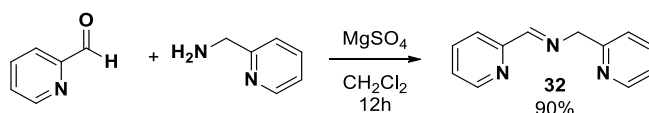


Esquema A-I. 25

Para comprobar la viabilidad de nuestra hipótesis, en primer lugar preparamos la iminopiridina **32** empleando las condiciones habituales para la síntesis de iminas (Esquema A-I. 26).

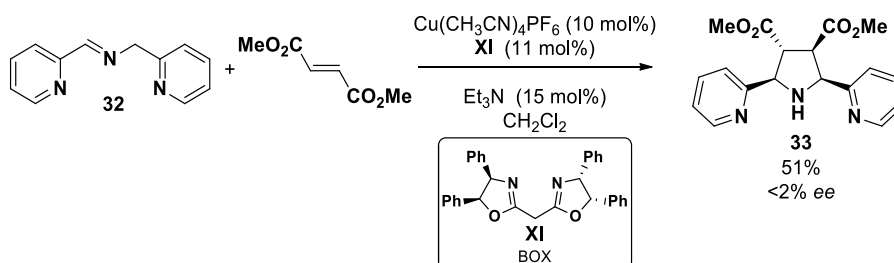
¹⁹⁰ A. G. Blackman, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2008**, 2633.

⁶² S. Padilla, R. Tejero, J. Adrio, J. C. Carretero, *Org. Lett.* **2010**, 12, 5608.



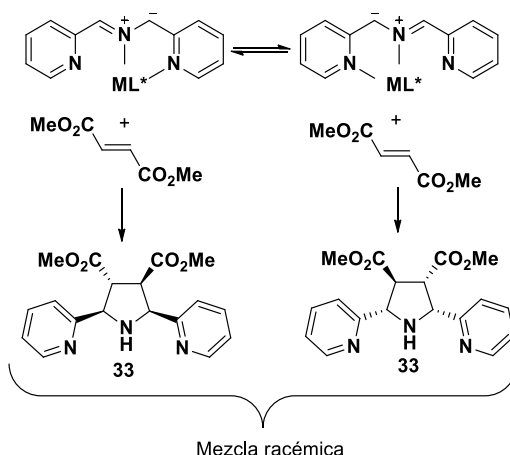
Esquema A-I. 26

A continuación se llevó a cabo la cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica utilizando fumarato de metilo como dipolarófilo, bajo las condiciones previamente descritas por nuestro grupo de investigación. La reacción dio lugar al aducto **33** con un moderado rendimiento como mezcla racémica (Esquema A-I. 27).



Esquema A-I. 27

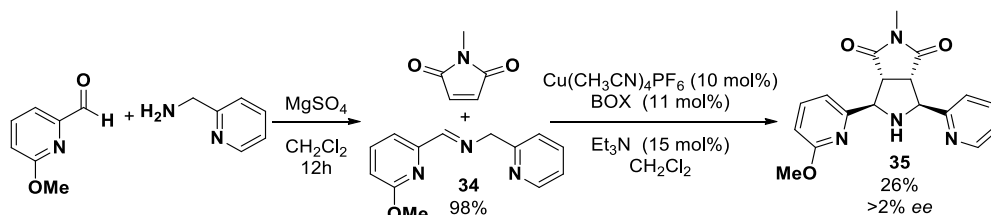
La prácticamente nula enantioselectividad observada en la reacción puede deberse a que el sustrato posee dos piridinas coordinantes y por lo tanto se pueden formar dos complejos diferentes mediante coordinación del cobre al nitrógeno imínico y cada una de las piridinas. Ambos complejos podrían reaccionar con el dipolarófilo erosionando la inducción asimétrica (Esquema A-I. 28).



Esquema A-I. 28

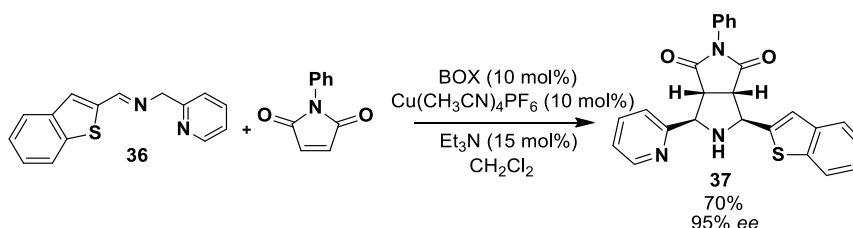
Por lo tanto decidimos emplear como dipolo la α -iminopiridina **34** con un sustituyente metoxilo en una de las piridinas, con el objetivo de diferenciar la

capacidad coordinante de los nitrógenos pirimidínicos. Sin embargo, no se consiguió aumentar la enantioselectividad del proceso, obteniéndose el cicloaducto **35** racémico con un rendimiento del 26% (Esquema A-I. 29).



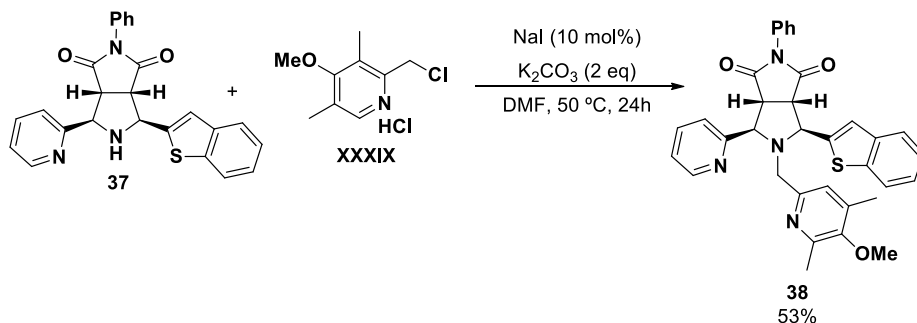
Esquema A-I. 29

En un intento de mejorar los excesos enantioméricos obtenidos se modificó el iluro de azometino cambiando una de las piridinas de la imina precursora por un benzotiofeno, que daría lugar a un ligando con tres nitrógenos y un azufre potencialmente coordinante. Cuando se llevó a cabo la cicloadición 1,3-dipolar entre la imina **36** y *N*-fenilmaleimida, utilizando las condiciones empleadas anteriormente se obtuvo el cicloaducto **37** con un rendimiento del 70% y un 95% ee (Esquema A-I. 30).



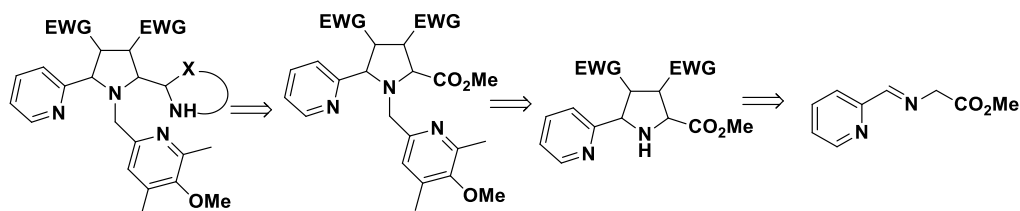
Esquema A-I. 30

Una vez obtenido el cicloaducto **37** con buen rendimiento y excelente exceso enantiomérico se procedió con la *N*-alquilación de la pirrolidina con clorometilpiridina (**XXXIX**), obteniendo **38** con un rendimiento del 53% (Esquema A-I. 31). Este compuesto se enviará al grupo del Prof. Miquel Costas para la formación del complejo metálico y evaluar su actividad catalítica.



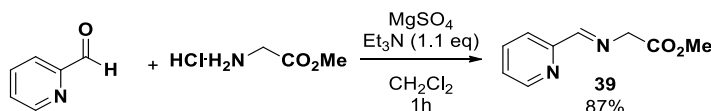
Esquema A-I. 31

Como alternativa para la preparación de ligandos tetranitrogenados decidimos adoptar una estrategia consistente en introducir el segundo heterociclo de una manera indirecta. En una primera aproximación decidimos utilizar como dipolo el iminoéster derivado del 2-piridencarboxaldehído y posteriormente transformar el grupo carboximetilo en posición 2 de la pirrolidina en un heterociclo con un nitrógeno coordinante (Esquema A-I. 32).



Esquema A-I. 32

En primer lugar preparamos la imina **39** empleando las condiciones habituales para esta transformación (Esquema A-I. 33).



Esquema A-I. 33

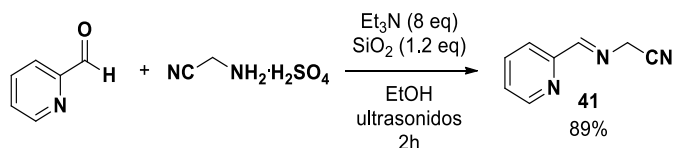
Al llevar a cabo la reacción 1,3-dipolar ente el iminoéster **39** y la *N*-metilmaleimida empleando las condiciones previamente puestas a punto por nuestro grupo de investigación y que nos habían proporcionado excelentes resultados en procesos referibles:⁵⁸ [Cu(CH₃CN)₄]PF₆ como fuente metálica, DTBM-Segphos **VIII** como ligando quiral, Et₃N como base y THF como disolvente. En estas condiciones el aducto **40** se obtuvo con un rendimiento del 56%. Desafortunadamente, no se consiguió

⁵⁸ A. Pascual-Escudero, A. Cózar, F. P. Cossío, J. Adrio, J. C. Carretero, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 15334.



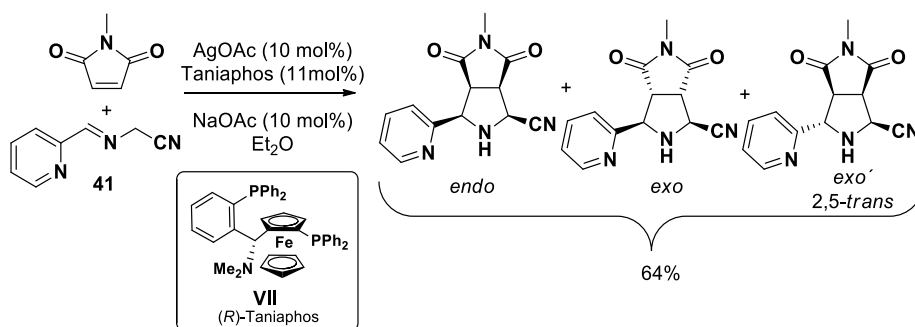
Esquema A-I. 35

⁶⁰ R. Robles-Machín, I. Alonso, J. Adrio, J. Carretero, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 5286.



Esquema A-I. 36

La cicloadición 1,3-dipolar con *N*-metilmaleimida se llevó a cabo empleando las condiciones de reacción descritas por nuestro grupo de investigación para sustratos referibles (Ag^+ /Taniaphos como complejo catalítico y NaOAc como base en éter dietílico).⁶⁰ La reacción tuvo lugar con un 64% de rendimiento. Sin embargo, no fue selectiva observándose en el crudo de reacción una mezcla de tres productos, tras un primer análisis de sus espectros de RMN los hemos asignado tentativamente como los diastereoisómeros *endo*, *exo* y *exo'*¹⁹¹ (Esquema A-I. 37).

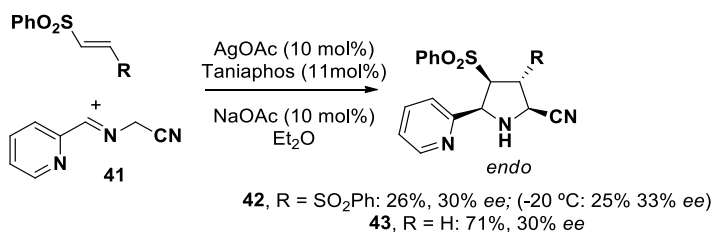


Esquema A-I. 37

Con el objetivo de intentar mejorar la selectividad del proceso se llevó a cabo la reacción utilizando otros dipolarófilos. Se observó que la utilización de alquenos sulfonilados conducía selectivamente a la formación de los aductos de configuración *endo*. La utilización del (*E*)-1,2-bissulfoniletileno dio lugar a la pirrolidina **42** con bajo rendimiento y exceso enantiomérico; al disminuir la temperatura a $-20\text{ }^\circ\text{C}$ tan solo se produjo un ligero aumento del exceso enantiomérico. Cuando se llevó a cabo la reacción empleando la fenil vinil sulfona se obtuvo exclusivamente el aducto *endo*-**43** con buen rendimiento aunque bajo exceso enantiomérico (Esquema A-I. 38).

⁶⁰ R. Robles-Machín, I. Alonso, J. Adrio, J. Carretero, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 5286.

¹⁹¹ La configuración *exo'* se refiere a la disposición relativa *trans* del grupo éster respecto al sustituyente en posición C-4 de la pirrolidina, con configuración 2,5-*trans*.



Esquema A-I. 38

A continuación, para intentar mejorar el exceso enantiomérico, se llevó cabo la reacción con diferentes ligandos quirales, los resultados obtenidos se recogen en la Tabla A-I.4. Cuando se utilizó un ligando tipo bisoxazolina se obtuvo el aducto racémico (entrada 1, Tabla A-I.4). Al emplear el ligando (*R*)-Walphos se aumentó el exceso enantiomérico hasta el 57%, aunque disminuyó el rendimiento (51%, entrada 2, Tabla A-I.4). Resultados similares se obtuvieron cuando se empleó el ligando (*R*)-Fesulphos (56%, 46% ee, entrada 3, Tabla A-I.4). Finalmente, se consiguió obtener el aducto deseado con un alto rendimiento (73%) y aceptable enantioselectividad empleando el ligando (*R*)-DTBM-Segphos (78% ee, entrada 4, Tabla A-I.4).

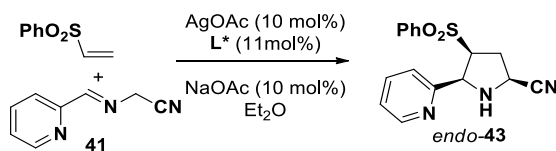
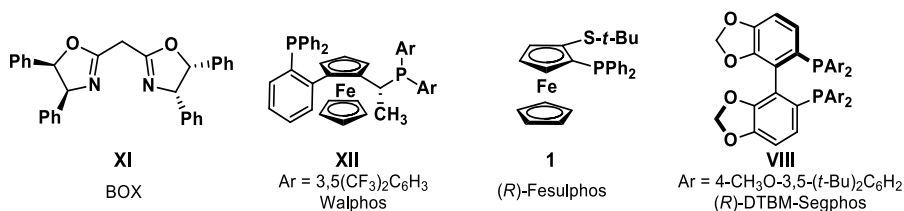


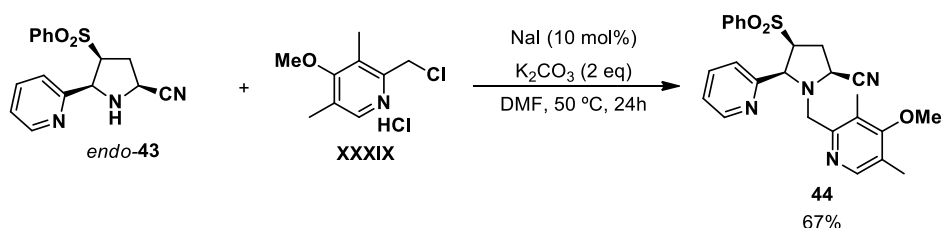
Tabla A-I.4. Optimización de las condiciones de reacción

Entrada	Ligando quiral	Rdto. ^a	ee ^b
1	BOX	45%	0%
2	(<i>R</i>)-Walphos	51%	57%
3	(<i>R</i>)-Fesulphos	56%	46%
4	(<i>R</i>)-DTBM-Segphos	73%	78%

^aRendimiento tras columna cromatográfica. ^bDeterminado por HPLC.



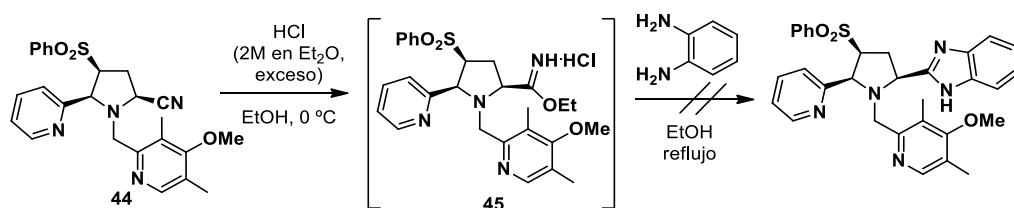
Una vez obtenido el aducto deseado con buen rendimiento y exceso enantiomérico, se procedió a la *N*-alquilación de la pirrolidina con la clorometilpiridina **XXXIX**. Empleando las condiciones optimizadas anteriormente (Na_2CO_3 como base y NaI en cantidad catalítica en DMF a 50 °C, Esquema A-I. 39).



Esquema A-I. 39

Para completar la síntesis de los ligandos deseados se intentó llevar a cabo la transformación del grupo nitrilo en un bencimidazol, proceso ampliamente descrito en la bibliografía.

En primer lugar empleamos las condiciones descritas por Gust y colaboradores,¹⁹² consistentes en la transformación del nitrilo al imidoéster hidroclicado **45**, y posterior reacción con 1,2-diaminobenceno para formar el benzimidazol. Desafortunadamente no se obtuvo el producto deseado, observándose la descomposición del producto de partida (Esquema A-I. 40).

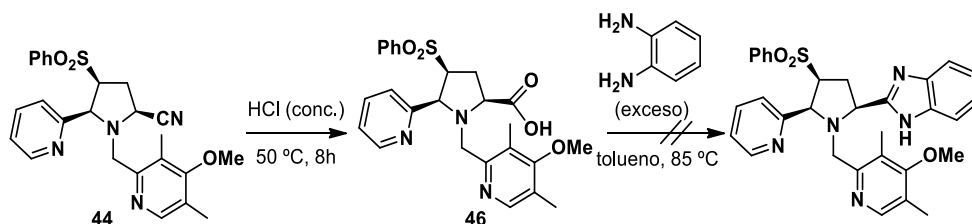


Esquema A-I. 40

Como segunda alternativa nos propusimos transformar el nitrilo en el ácido **46** y tratarlo con 1,2-diaminobenceno en tolueno a 85 °C.¹⁹³ Sin embargo, en este caso tampoco se observó la formación del bencimidazol esperado (Esquema A-I. 41).

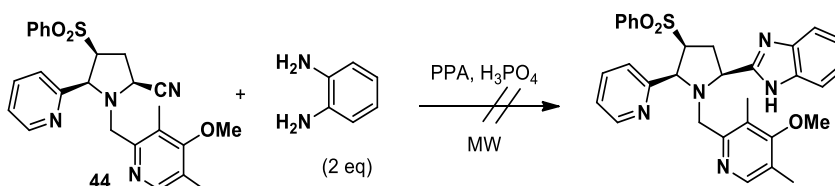
¹⁹² M. Goebel, B. Staels, T. Unger, U. Kintscher, R. Gust, *ChemMedChem*, **2009**, *4*, 1136.

¹⁹³ H. Thakuria, G. Das, *Arkivoc*, **2008**, *15*, 321.



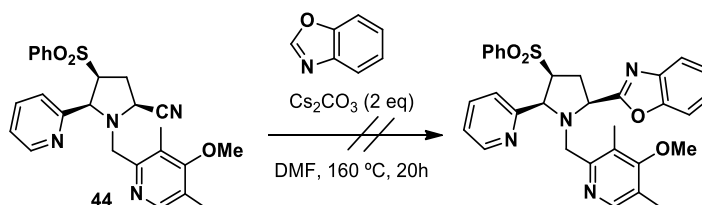
Esquema A-I. 41

Cuando se emplearon las condiciones descritas por Du y colaboradores para llevar a cabo la transformación de nitrilos a benzimidazoles (MW, ácido polifosfórico y ácido fosfórico)¹⁹⁴ solo se identificó el producto de partida en el espectro de ¹H-RMN del crudo de reacción (Esquema A-I. 42).



Esquema A-I. 42

A continuación nos planteamos ensayar las condiciones descritas por Zhang y colaboradores para la preparación de benzoxazoles a partir de nitrilos.¹⁹⁵ Sin embargo, no se observó la formación del producto deseado, sino únicamente la descomposición del producto de partida debido probablemente a la alta temperatura empleada (Esquema A-I. 43).



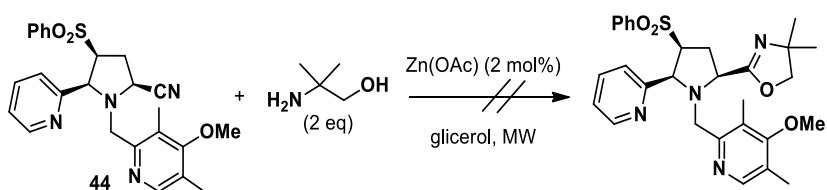
Esquema A-I. 43

En 2013 Dos Santos y colaboradores describieron una nueva metodología para la preparación de oxazolinas a partir de nitrilos mediante reacción con aminoalcoholes, en presencia de acetato de zinc y glicerol empleando calentamiento por

¹⁹⁴ T. Zhang, L.-Z. Huang, J. Wu, D. Lu, B.-L. Ma, Z.-T. Du, *Heterocycles*. **2013**, 87, 1545.

¹⁹⁵ A. Wu, Q. Chen, W. Liu, L. You, Y. Fua, H. Zhang, *Org. Chem. Front.* **2018**, 5, 1811.

microondas,¹⁹⁶ desafortunadamente tampoco en este caso se obtuvo el producto esperado (Esquema A-I. 44).



Esquema A-I. 44

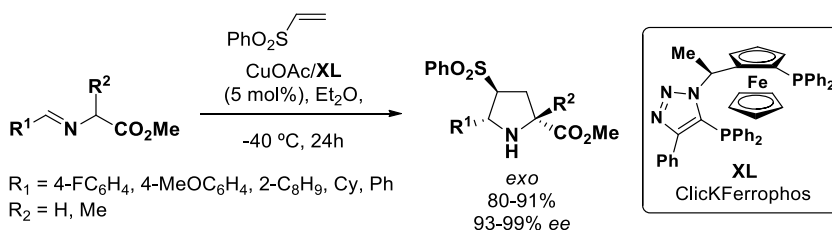
¹⁹⁶ R. C. Carmona, E. P. Schevciw, J. L. P. Albuquerque, E. P. Wendler, A A. Dos Santos, *Green Process Synth.* **2013**, 2, 35.

Apartado II: Reacción 1,3-dipolar catalítica asimétrica entre 2,3-difenilvinilsulfonas e iluros de azometino

A-II.1 Antecedentes de reacción 1,3-dipolar catalítica asimétrica entre dipolarófilos sulfonilados e iluros de azometino

La gran versatilidad que presenta el grupo sulfonilo en síntesis orgánica ha impulsado a varios grupos de investigación estudiar el comportamiento de las vinilsulfonas como dipolarófilos en la reacción 1,3-dipolar catalítica asimétrica con iluros de azometino. Como ha quedado reflejado en la introducción de esta Tesis Doctoral nuestro grupo de investigación ha realizado destacadas aportaciones en este campo.^{55,64a,69} A continuación se comentarán los avances más destacados llevados a cabo por otros grupos de investigación dentro de esta área.

En 2008, el grupo de Fukuzawa desarrolló un nuevo complejo catalítico formado por la combinación CuOAc y el ligando ClickFerroPhos capaz de llevar a cabo la reacción de cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica entre iluros de azometino y diferentes dipolarófilos. La reacción con fenil vinyl sulfona dio lugar a los correspondientes aductos con total *exo*-selectividad, altos rendimientos y excelente exceso enantiomérico (Esquema A-II. 1).^{55d}



Esquema A-II. 1

Un año más tarde, Wang y colaboradores desarrollaron con éxito la primera cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica *endo*-selectiva entre iluros de azometino y fenil vinyl sulfona. La utilización del complejo Ag^I/TF-BiphamPhos como catalizador condujo a los aductos deseados con alta reactividad, excelente diastereo (>98:2

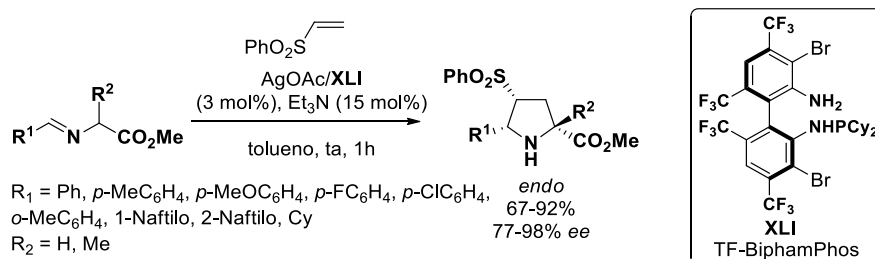
⁵⁵ a) T. Llamas, R. G. Arrayás, J. C. Carretero, *Org. Lett.* **2006**, 8, 1795. b) T. Llamas, R. G. Arrayás, J. C. Carretero, *Synthesis* **2007**, 950. c) A. López-Pérez, J. Adrio, J. C. Carretero, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 10084. e) A. López-Pérez, J. Adrio, J. C. Carretero, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 340.

^{64a} J. Hernández-Toribio, S. Padilla, J. Adrio, J. C. Carretero, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 8854.

⁶⁹ R. Robles-Machín, M. González-Esguevillas, J. Adrio, J. C. Carretero, *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 233.

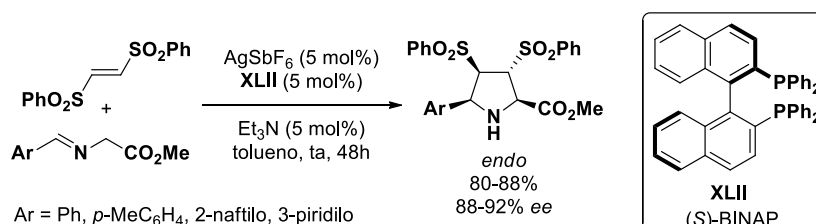
^{55d} S. Fukuzawa, H. Oki, *Org. Lett.* **2008**, 10, 1747.

endo:exo) y enantioselectividad (77-98% *ee*) (Esquema A-II. 2).^{55f}



Esquema A-II. 2

Posteriormente, Nájera y colaboradores describieron un nuevo sistema catalítico basado en la utilización de $\text{AgSbF}_6/\text{Binap}$ para la cicloadición entre iminoésteres y *trans*-1,2-bis(fenilsulfonil)etileno, que permitió la obtención de los aductos *endo* con buenos rendimientos y excelentes enantioselectividades (Esquema A-II. 3).^{55g}



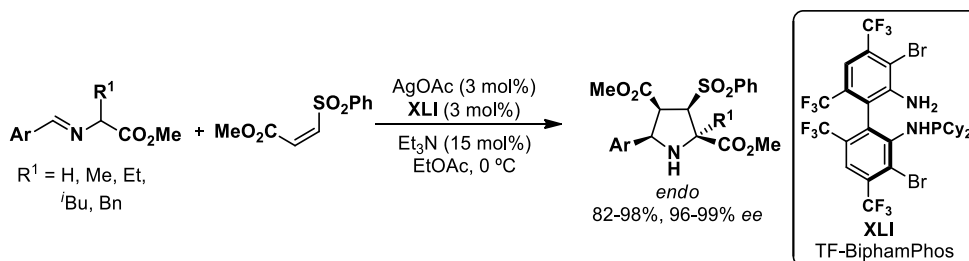
Esquema A-II. 3

Posteriormente Wang y colaboradores¹⁹⁷ describieron la cicloadición entre iminoésteres y (*Z*)-sulfonilacrilatos, catalizada por el complejo $\text{Ag}^+/\text{TF-BiphamPhos}$. Las pirrolidinas de configuración *endo* se obtuvieron con excelentes rendimientos y enantioselectividades (Esquema A-II. 4). En contraposición con los resultados obtenidos por nuestro grupo de investigación, en esta reacción la regioselectividad de la cicloadición está controlada por el grupo éster en lugar de por el grupo sulfonilo.

^{55f} G. Liang, M. Tong, C. Wang, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, 351, 3101.

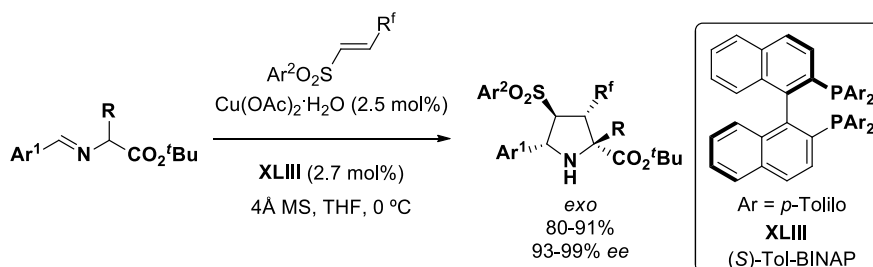
^{55g} M. Martín-Rodríguez, C. Nájera, J. M. Sansano, P. R. R. Costa, E. C. d. Lima, A. G. Dias, *Synlett* **2010**, 6, 962.

¹⁹⁷ M. -C. Tong, J. Li, H. -Y. Tao, Y. -X. Li, C. -J. Wang, *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 12922.



Esquema A-II. 4

Recientemente Huang y colaboradores han descrito la cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica entre iluros de azometino y β -fluoroalquilvinilsulfonas. La utilización del complejo formado por una sal de cobre (II) y el ligando (S)-tol-BINAP como catalizador condujo a la formación las pirrolidinas de configuración *exo* con altos rendimientos y enantioselectividades (Esquema A-II. 5).⁴⁷ⁱ



Esquema A-II. 5

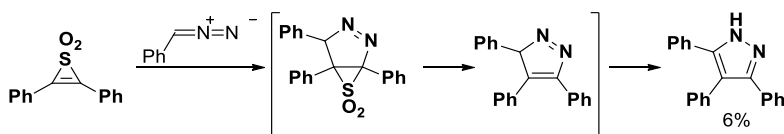
A-II.2 Antecedentes del empleo de 2,3-difenilvinilsulfonas en reacciones 1,3-dipolares

Como se ha indicado en el capítulo 3 de la presente Tesis Doctoral, nuestro grupo de investigación ha iniciado un proyecto de investigación encaminado a explotar la reactividad de dipolarófilos tensionados en la cicloadición 1,3-dipolar con iluros de azometino. En este contexto nos planteamos la posibilidad de utilizar 2,3-difenilvinilsulfona como dipolarófilo en esta transformación. En la bibliografía existen escasos ejemplos de la utilización de 2,3-difenilvinilsulfona como dipolarófilo en reacciones 1,3-dipolares. En 1971 Caprino y colaboradores¹⁹⁸

⁴⁷ⁱ F. Cheng, S. J. Kalita, Z.-N. Zhao, X. Yang, Y. Zhao, U. Schneider, N. Shibata, Y.-Y. Huang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 16637.

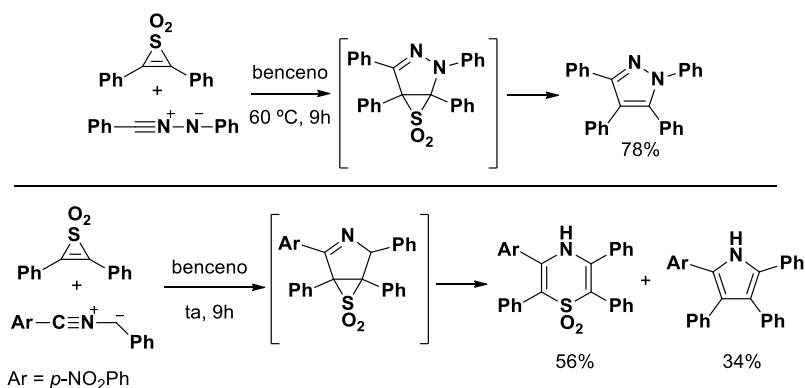
¹⁹⁸ L. A. Carpino, L. V. McAdams, R. H. Rynbrandt, J. W. Spiewak, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 476.

describieron que la reacción entre fenildiazometano y 3-difenilvinilensulfona da lugar al 3,4,5-trifenilpirazol tras una secuencia de cicloadición 1,3-dipolar, eliminación *in situ* de la sulfona y posterior aromatización. Lamentablemente, la reacción carecía de utilidad sintética ya que el aducto se obtenía con un rendimiento del 6% (Esquema A-II. 6).



Esquema A-II. 6

El grupo de Komatsu publicó en 1984 la reacción 1,3-dipolar entre 2,3-difenilvinilensulfonas y diferentes dipolos.¹⁹⁹ Al emplear una imina de benzonitrilo se obtuvo el pirazol resultante de eliminación de la sulfona con un rendimiento del 76%. Cuando se utilizó un iluro de nitrilo como dipolo se obtuvo una mezcla de dos productos, el pirrol formado por la eliminación de la sulfona y el 1,1-dióxido de 4H-1,4-tiazina resultante de la apertura del biciclo (Esquema A-II. 7).



Esquema A-II. 7

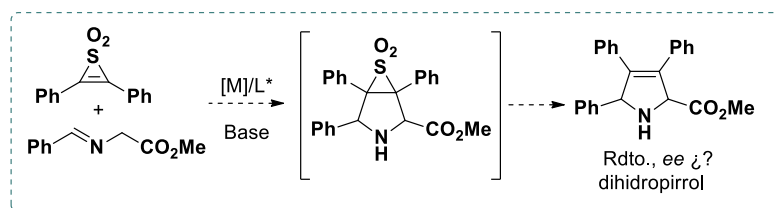
A-II.3 Planteamiento y objetivos

El empleo de dipolarófilos con elevada tensión anular ha permitido llevar a cabo reacciones de cicloadición 1,3-dipolar entre iluros de azometino y dipolarófilos poco reactivos, tanto aquellos que no poseen grupos fuertemente atractores como los que presentan un alto impedimento estérico.

¹⁹⁹ M. Komatsu, Y. Yoshida, M. Uesaka, Y. Ohshiro, T. Agawa, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 1300.

Continuando con la investigación de dipolarófilos tensionados, nos propusimos como objetivo ampliar el alcance estructural de la cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica de iluros de azometino estudiando la utilización de 2,3-difenilvinilsulfonas como dipolarófilos (Esquema A-II. 8).

Para comprobar la viabilidad de la reacción se llevará a cabo en primer lugar empleando un sustrato modelo y utilizando como punto de partida las condiciones descritas por nuestro grupo de investigación para dipolarófilos sulfonilados. Se realizará un barrido de ligandos quirales, sales metálicas, bases y disolventes hasta obtener los mejores resultados en cuanto al rendimiento, diaestéreo y enantioselectividad del proceso. Una vez optimizadas las condiciones de reacción se tratará de evaluar el alcance estructural, tanto en lo que respecta al iluro de azometino como a la sulfona.

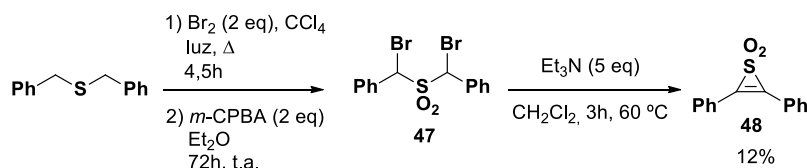


Esquema A-II. 8

A-II.4 Cicloadición 1,3-dipolar entre iluros de azometino y azirinas

A-II.4.1. Síntesis de los productos de partida

La síntesis de la 2,3-difenilvinilsulfona se llevó a cabo siguiendo el procedimiento experimental descrito en la bibliografía (Esquema A-II. 9). En primer lugar, se realizó la bromación bencílica del difenilsulfuro y posterior oxidación del tioéter con *m*CPBA para obtener la sulfona **47**.²⁰⁰ Tras someter **47** a un medio básico, a 60 °C en diclorometano se obtuvo la 2,3-difenilvinilsulfona (**48**) con bajo rendimiento (12%).²⁰¹



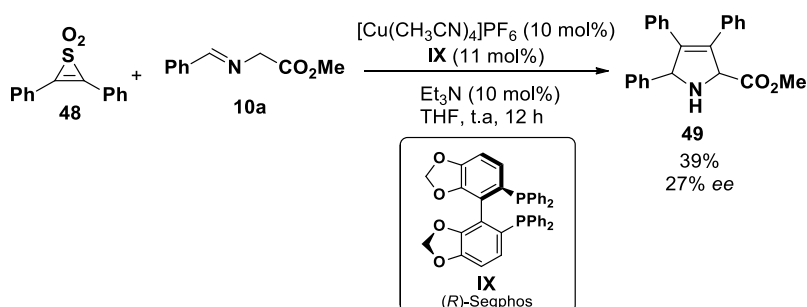
Esquema A-II. 9

²⁰⁰ L. A. Carpino, L. V. McAdams, *Org. Synth.* **1970**, 50, 31.

²⁰¹ L. A. Carpino, L. V. McAdams, *Org. Synth.* **1970**, 50, 65.

A-II.4.2. Optimización de las condiciones de reacción

La reacción entre el iminoéster **10a** y la 2,3-difenilvinilsulfona **48** se llevó a cabo utilizando las condiciones empleadas habitualmente por nuestro grupo de investigación en procesos de cicloadición 1,3-dipolar con iluros de azometino:⁶⁹[Cu(CH₃CN)₄] como fuente metálica, Segphos (**IX**) como ligando quiral y Et₃N como base en THF]. Bajo estas condiciones se obtuvo el dihidropirrol **49** con un rendimiento del 39%, un 27% *ee* y excelente diastereocontrol (sólo se observó un único diastereoisómero en el crudo de reacción) (Esquema A-II. 10).



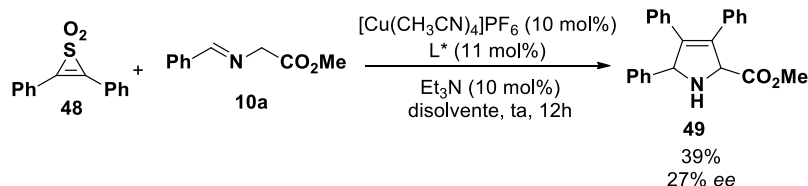
Esquema A-II. 10

Ante este prometedor resultado llevamos a cabo la reacción empleando otros ligandos quirales que ofrecieron buenos resultados en este tipo de reacciones, al emplear el sistema catalítico formado por Cu^I/(*S*)-DTBM-Segphos se obtuvo **49** con resultados similares (35% de rendimiento y 25% *ee*, entrada 1, Tabla A-II). Sin embargo, al emplear el ligando (*R*)-Fesulphos se obtuvo el dihidropirrol **49** con un moderado rendimiento del 40% y un excelente exceso enantiomérico (≥98 *ee*, entrada 2, Tabla A-II).

Con el fin de aumentar el rendimiento de la reacción continuamos con la optimización del disolvente, encontrando que al emplear diclorometano el rendimiento cayó al 14% (entrada 3, Tabla A-II). Sin embargo, cuando se utilizó tolueno se obtuvo buen rendimiento (56%) conservando un excelente diastereocontrol (90%) (entrada 4, Tabla A-II).

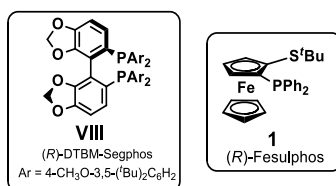
⁶⁹ R. Robles-Machín, M. González-Esguevillas, J. Adrio, J. C. Carretero, *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 233.

Tabla A-II.1 Optimización de las condiciones de reacción



Entrada	Ligando quiral	Disolvente	Rdto. ^a	ee ^b
1	(R)-DTBM-Segphos	THF	40	≥98
2	(R)-Fesulphos	THF	35	25
3	(R)-Fesulphos	CH_2Cl_2	14	-
4	(R)-Fesulphos	Tolueno	56	90

^aRendimiento tras columna cromatográfica (%). ^bDeterminado por HPLC (%).



A-II.4.3. Asignación configuracional

Con el fin de discernir si el aducto se trataba del biciclo 5-3 o sucedía la eliminación *in situ* de la sulfona para dar el dihidropirrol, se realizó un espectro IR tanto al sustrato de partida como al producto de cicloadición. La 2,3-difenilvinilensulfona contenía las bandas características de la tensión S=O propias de la sulfona ($\nu_{\text{antisimétrica}} = 1250 \text{ cm}^{-1}$, $\nu_{\text{simétrica}} = 1138 \text{ cm}^{-1}$) (Figura A-II. 1), mientras que en el espectro del producto de reacción dichas bandas desaparecían. En su defecto, aparecieron nuevas bandas a mayores números de onda (1492 cm^{-1} , 1438 cm^{-1}) pertenecientes a las tensiones C=C del doble enlace generado (Figura A-II. 2).

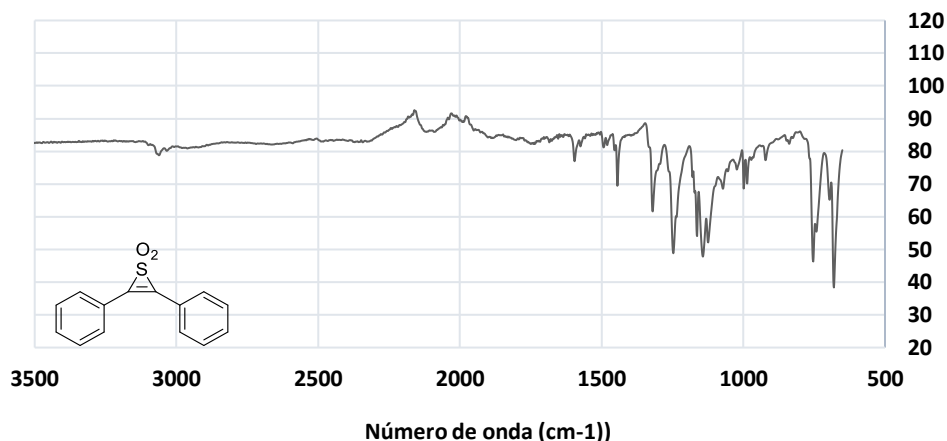


Figura A-II. 1

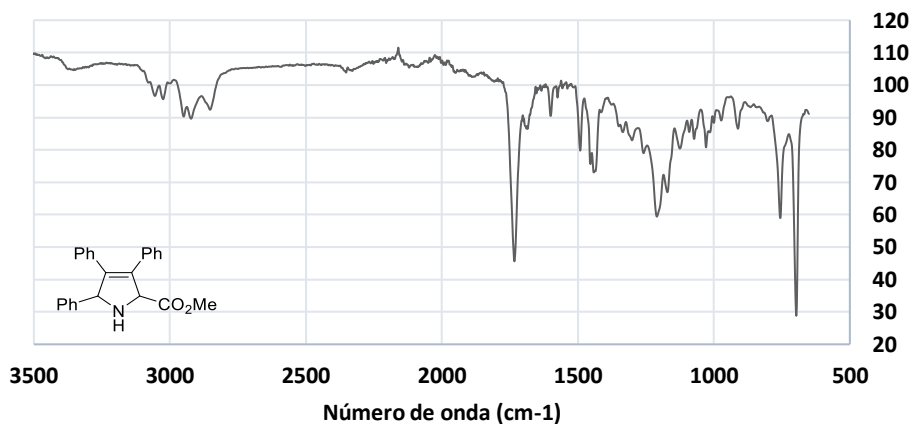
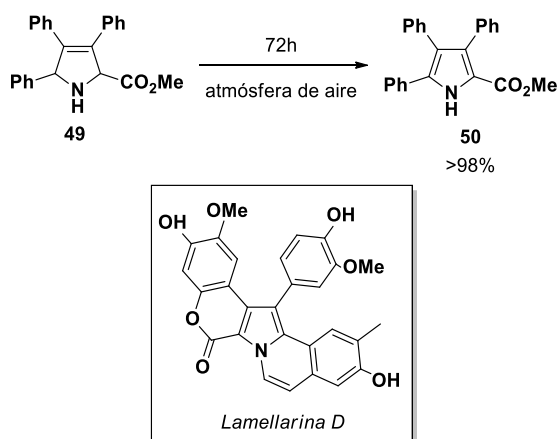


Figura A-II. 2

Adicionalmente se midió la masa molecular del aducto en las condiciones más suaves posibles (electrospray empleando como fase ionizante MeOH+NaI), observando que la masa obtenida era la correspondiente al dihidropirrol **49**.

Por último, observamos que el dihidropirrol **49** se oxidaba espontáneamente tras 72h a temperatura ambiente, en presencia de aire, al correspondiente pirrol. Esta transformación facilita un acceso muy eficiente a pirroles 2,3,4,5-sustituídos. Los pirroles tetrasustituídos son estructuras especialmente interesantes ya que están presentes en números productos naturales con destacadas actividades biológicas,

como las Lamellarinas.²⁰² Sin embargo, los métodos descritos para su preparación son escasos y requieren secuencias multitapa²⁰³ (Esquema A-II. 11).

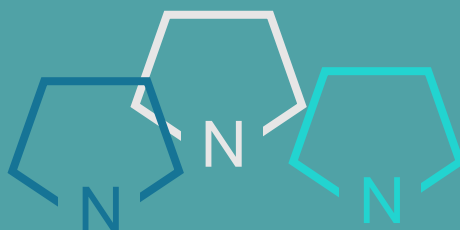


Esquema A-II. 11

²⁰² K. B. Manjappa, J.-M. Lin, D.-Y. Yang. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 7648.

²⁰³ a) P. Ploypradith, M. Mahidol, P. Sahakitpichan, S. Wongbundit, S. Ruchirawat, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 866. b) V. Y. Korotaev, V. Y. Sosnovskikh, I. B. Kutyashev, A. Y. Barkov, Y. V. Shklyayev, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 5376. c) V. Y. Korotaev, V. Y. Sosnovskikh, E. S. Yasnova, A. Y. Barkov, Y. V. Shklyayev, *Mendeleev Commun.* **2010**, *20*, 321. d) V. Y. Korotaev, V. Y. Sosnovskikh, E. S. Yasnova, A. Y. Barkov, P. A. Slepukhin, M. A. Ezhikova, M. I. Kodess, Y. V. Shklyayev, *Tetrahedron*, **2011**, *67*, 8685. e) K. B. Manjappa, J. R. Syu, D. Y. Yang, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 332.

Anexo II: Publicaciones



Hasta el momento de redactar esta memoria, los resultados aquí descritos han dado lugar a las siguientes publicaciones:

1. "Catalytic Asymmetric 1,3-Dipolar Cycloaddition/Hydroamination Sequence: Expeditious Access to Enantioenriched Pyrroloisoquinoline Derivatives" A. Molina, A. Pascual-Escudero, J. Adrio, J. C. Carretero, *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 11238.
2. "Catalytic Asymmetric Synthesis of diazabicyclo[3.1.0]hexanes by 1,3-dipolar Cycloaddition of Azomethine Ylides With Azirines" A. Molina, S. Díaz-Tendero, J. Adrio, J. C. Carretero, *Chem. Commun.* **2020**, 56, 5050.